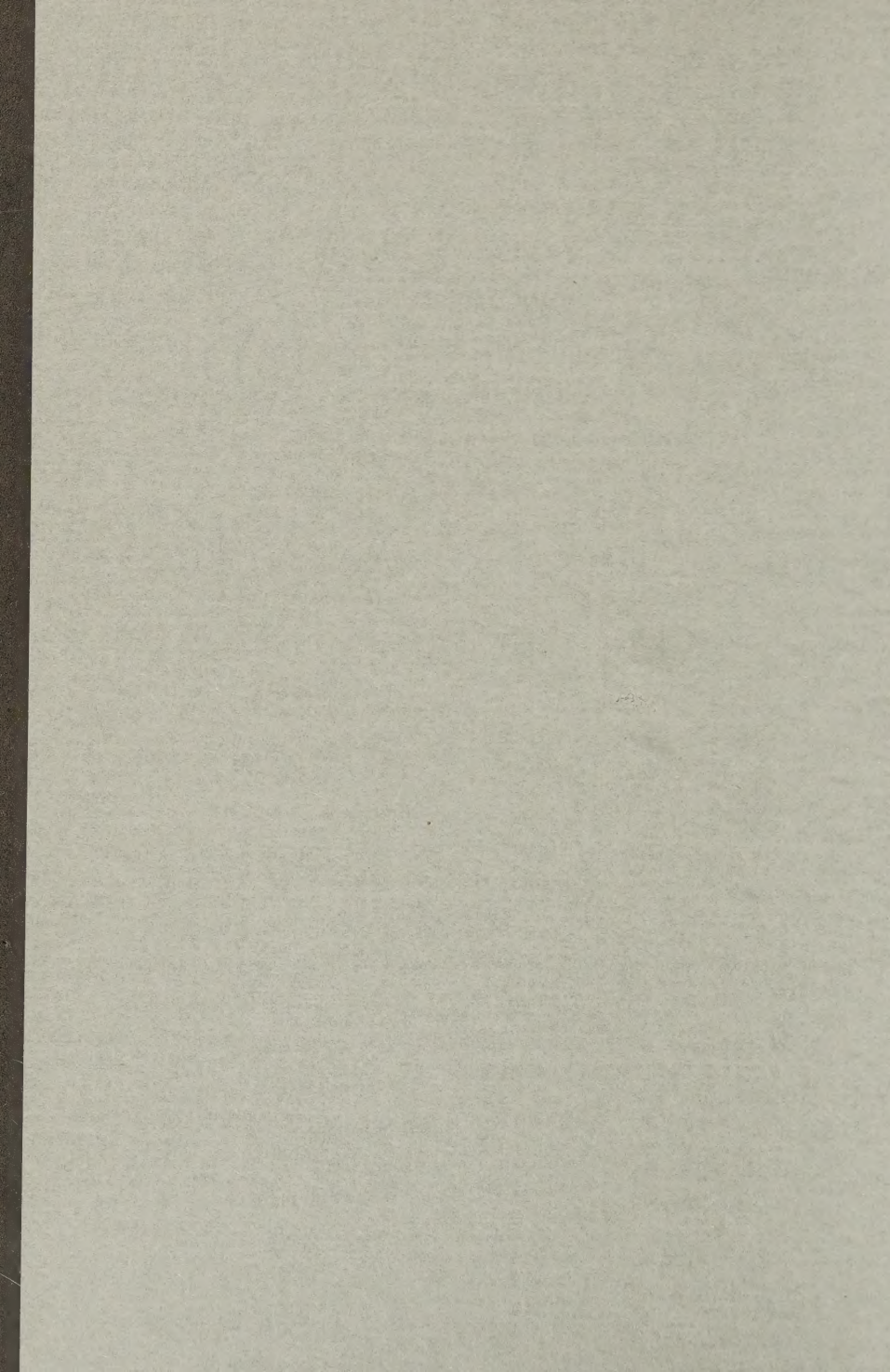


EXTRAKTUM HEPATIS IN SALBENFORM
IN SEINER ANTIPHLOGISTISCHEN
UND HEILUNGSFÖRDERNDEN WIRKUNG
BEI EXPERIMENTELLER DERMATITIS VON ALBINORATTEN

Maximilian Pick

1965





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. K. ULLRICH

EXTRAKTUM HEPATIS IN SALBENFORM
IN SEINER ANTIPHLOGISTISCHEN
UND HEILUNGSFÖRDERNDEN WIRKUNG
BEI EXPERIMENTELLER DERMATITIS VON ALBINORATTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Maximilian Pick
aus München

1965

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:
Referent:

Professor Dr. L. KOTTER
Professor Dr. K. ULLRICH

Tag der Promotion: 28. 7. 1965



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Leberextrakte	5
I. Grundsätzliches über die allgemeine Therapie mit Leberextrakten	5
1. Antianämisches Prinzip	6
2. Antitoxisches Prinzip	7
II. Grundsätzliches über die Therapie mit Leberextrakten bei Hauterkrankungen	11
B. Allgemeine Beschreibung der Versuchsanordnung	16
I. Kurzer Überblick über die Versuchsanordnung	16
II. Herstellung und Inhaltsstoffe der im Versuch verwendeten Leberextrakte	17
III. Salbengrundlagen	20
IV. Salbenkonzentration	20
V. Salbenherstellung	21
VI. Versuchstiere	22
VII. Versuchsanordnung im Einzelnen	23
C. Protokollierung und Auswertung der Ergebnisse	26
I. Salbengrundlage	26
II. Beschreibung der einzelnen Gruppen	27
a) 2 %ige Salbe	27
b) 10 %ige Salbe	28
III. Besprechung der Ergebnisse	29
IV. Zusammenfassung	32
V. Diskussion der Ergebnisse	33
D. Literaturangaben	35
Anlagen: graphische Darstellungen	41-69

A. LEBEREXTRAKTE

I. GRUNDSÄTZLICHES ÜBER DIE ALLGEMEINE THERAPIE
MIT LEBEREXTRAKTEN

Der Hauptgedanke der Therapie mit Leberextrakten ist es Enzyme, Vitamine und Hormone von außen dem Organismus zuzuführen.

Nach langwierigen Untersuchungen konnten therapeutisch wichtige Leberkomponenten isoliert werden, doch wird erst ein vervollkommnetes Wissen um die Stoffwechselvorgänge in den Leberzellen einen gezielten therapeutischen Effekt der Leberextrakte bewirken.

Neben anderen Funktionen der Leber interessiert in diesem Zusammenhang besonders die antitoxische Leistung der Leber und somit auch der Leberextrakte (33).

Zusammengefaßt ergeben sich dabei 4 Hauptpunkte:

1. Bildung von Glukuronsäure aus einfachem Zucker. Im Tierkörper spielt sie eine wichtige Rolle als Bindungsmittel für giftige Substanzen, so wird zum Beispiel Phenol C_6H_5OH zu Phenylglukuronsäure gekoppelt (= "gepaarte Glukuronsäure"). Unter anderen werden Benzol, Thymol, Kampfer, Terpentin, Indol, Naphtol und Morphin durch eine Kupplungsreaktion entgiftet.

2. Der Abbau (Desaminierung) der giftigen Aminosäuren mit aromatischem oder heterozyklischem Ring, die bei enteral bedingten Störungen des Eiweißstoffwechsels (Darmfäulnis) gebildet werden.

So entsteht z.B. aus dem Indol durch unvollkommene Abspaltung der Seitenkette das Methylindol oder Skatol.

Aus Tryptophan entsteht durch Desaminierung Indoxyl.

3. Schwefelhaltige Aminosäuren (Zystein, Zystin, Glutathion, Methionin) können giftige Substanzen (Tetanusgifte, Schlangengifte) durch Kupplungsreaktion oder Oxydation ihrer schädigenden Wirkung berauben.

4. Die Kupfersche Sternzelle, als ein wichtiger Teil des RES, kann durch Speicherung Intoxikationen mit Schwermetallsalzen entgegenarbeiten.

Der Therapeutische Erfolg kann durch Serumanalysen objektiviert werden (31).

1. Anstieg der Serumeiweiße (entspricht einer gesteigerten Proteosynthese)
2. Beschleunigte BSP-Ausscheidung in der Galle
3. Normalisierung des Leberfunktionstestes
4. Normalisierung der Fermentreaktionen (Transaminasebestimmung)
5. Normalisierung des Serumbilirubingehaltes.

Der entscheidende Durchbruch der Leberextrakte geschah 1926 durch die aufsehenerregende Entdeckung von Minot und Murphy (Nobelpreis 1926).

Endlich war es möglich, Menschen, an perniziöser (makrozytärer) Anämie erkrankt, vor dem sicheren Tod zu bewahren (40), (24).

Castle differenzierte die wirksamen Lebersubstanzen

1. in den "intrinsic factor", den er im Magensaft fand und
2. in den "extrinsic factor", der durch die Nahrung zugeführt wird. Beide zusammen ergeben das antiperniciöse Prinzip.

G. W. Whipple untersuchte ebenfalls die Leber und ihre Extrakte auf ihre anti-anämische Wirkung und fand, daß andere im Wasser lösliche Substanzen auch nicht makrozytäre Anämien günstig beeinflussen können.

Meulengracht entdeckte schließlich den "intrinsic factor" in der Magenschleimhaut.

1936 wird die "Unites States Pharmacopeia Anti-Anemia Preparations Advisory Board" gegründet, um Methoden zur Standardisierung der Leberextrakte auszuarbeiten. Es kommt zur U. S. P.-Einheit.

Kurz nachdem Ricke und Mitarbeiter das Vitamin B_{12} entdeckten (1948), wird von U. S. P. Antianemia Preparations Advisory Board festgestellt, daß 15 U. S. P. - Einheiten pro ml 20 μ g Cyanocobalamin pro ml entsprechen.

Schließlich kommt man zu der Formel

1 U. S. P. XIII-Einheit (injizierbar) = 1 μ g des hepatogenen Vit. B_{12} .

1. Antianämisches Prinzip

Zwischen 1940 und 1950 wurden verschiedene antianämische Substanzen entdeckt, deren therapeutischer Effekt den Leberextrakten gleichgesetzt wurde. So stellte sich Cobalamin (Vitamin B_{12}) als anti-megaloblastischer und erythropoese-fördernder Faktor heraus.

1950 wurde aber auf dem Internationalen Kongreß für Haematologie in Cambridge festgestellt, daß die Leber neben Vit. B_{12} noch andere antianämische und anti-perniciöse Stoffe besitzt.

Bei Vergiftungen mit Blei ist der therapeutische Effekt mit Leber (incl. Vit. B_{12}) 4 mal so erfolgreich als Vit. B_{12} allein.

Die Folsäure wurde von Mitchel und Schnell 1941 als wichtiger Faktor für die Thyminbildung entdeckt. Sie gehört zu den Pterin und Paraaminobenzoesäuregruppe.

Im Gegensatz zu dem hämatologischen Erfolg hat die Folsäure bei Perniciosa auf neurologische Veränderungen keinen Einfluß, eher scheint unter Folsäurebehandlung eine Verschlechterung der Spinalerkrankung aufzutreten (Spies, Stones, Petrides u. a.). Folsäure ist also unentbehrlich, doch in ihrer Anwendung gefährlich. Folsäure - sensibel sind die megaloblastischen Anämien bei der Sprue und Schwangerschaft, sowie die Ziegenmilchanämie.

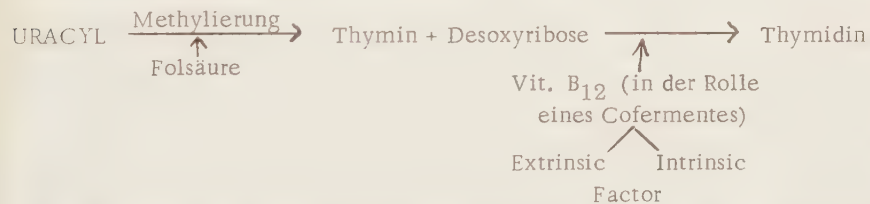
Ebenfalls als antimegaloblastisch wurde der Zitrivorumfaktor - auch Folinsäure genannt - entdeckt.

Diese antimegaloblastischen Stoffe wirken als Katalysatoren bei der Nucleoproteinsynthese.

Durch Zufuhr dieser Stoffe können Mängel in antimegaloblastischen Faktoren kompensiert werden und die Blockade der Karyokinese, die die Erythropoese stört, kann ausgeschaltet werden.

Die Desoxyribonucleinsäure der Kernsubstanz enthält Thymin (5-Methyluracyl), das unter Einwirkung von Folsäure und anderen zum Teil noch unbekannten Faktoren aus Uracyl gebildet wird. Als nächstes wird durch Vit. B₁₂ die Thymidinbildung gefördert.

Aus Thymin entsteht mit Desoxyribose das Thymidin und letzten Endes die Desoxyribonucleinsäure (2).



Diese Kette der Nucleoproteinsynthese wird durch einen Mangel an antimegaloblastischen Stoffen gestört. Nach Boros ist es möglich, daß bei den Teilungs- und Reifungsprozessen der Stammzelle der Proerythroblasten der Mangel an Desoxyribonucleinsäure sie zu weiteren Reifeteilungen unfähig macht.

2. Antitoxisches Prinzip

Das antitoxische Prinzip beruht zum größten Teil auf einer Substitutionstherapie, durch Zufuhr von Stoffen, die die geschwächte Leber nicht mehr erzeugen kann. Fiegel und Fischer (10) applizieren Totalleberextrakte bei chronischen Leberparenchymschädigungen und chronischen Hepatitiden (besonders Zirrhose).

R. Alessio u. C. Banterle (1) berichten von guten Ergebnissen bei Virushepatitis, chron. Hypertrophie der Leber und Hepatocolangeitis.

Hervorragend gute Ergebnisse erzielen die Autoren bei leichten Leberschäden. Sie verwendeten hepatotrophische Drogen, zusammengesetzt aus Zystein, Methionin, Nikotinamide, Glucurrolactone, Lipoidsäuren, Vit. B₁₂ und antitoxischem Leberextrakt.

Moritz (26) sieht die Ursache für die Erfolge der Leberhydrolysate in ihrer diuresefördernden Wirkung und in der Parenchymregeneration, die sie bewirken. Als Indikation gibt Moritz an: subakute und chronische Hepatitis, Zirrhose, Dysproteinämie, nephrotische Erkrankungsformen.

Kindler und Hallenscheidt (15) verabfolgen Rohleberextrakte als Eiweißsubstitutionstherapie mit gutem klinischen Erfolg.

Zur Standardisierung der antitoxischen Wirkung eignet sich hervorragend Cysteinhydrochlorid.

10 mg der antitoxischen Bestandteile der
Pentapharmleberextrakte
entsprechen
5 mg des Cysteinhydrochlorids (32).

Sato und Mitarbeiter beschäftigen sich bereits 1926 mit dem "antitoxischen Prinzip" und sie glaubten den Wirkstoff im "detoxicating hormone" der Leberextrakte gefunden zu haben (38).

Auch Forbes, Neale, Winter und Nasio suchen nach der antitoxischen Substanz. Sie konnten aus dem Leberextrakt Substanzen isolieren, die auf das parenchymatöse Gewebe der Leber bei NH₄CL und CCL₄-Vergiftungen schützend wirken. Nasio identifiziert sie mit dem Vit. B-Komplex, Tokopherol (Vitamin E), Aminosäuren und Purinkörpern. Ratsimamanga und Haller finden andere therapeutisch ähnlich wirkende Stoffe in der Haut, in der Milz und im Gehirn. Dies führt zu der Folgerung, daß es sich um kein besonderes Hormon der Leber handelt. Die Aktivität der Leberextrakte schreiben die Autoren nicht einem einzigen Körper zu, sondern der synergetischen Wirkung einer Gesamtheit von Substanzen. Genannt werden in diesem Zusammenhang Vit. B und E, die Aminosäuren, Nucleinsäuren und Purinbasen, Adenosintriphosphorsäuren, Fettsäuren und Steroide. Es besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem Nebennieren- und dem antitoxischen Extrakt der Leber (Sato). Ratsimamanga nimmt an, daß bei Corticoidgewinnung und der damit verbundenen maximalen Reinigung der Nebennierenextrakte die Stoffe verloren gehen, die bei den Leberextrakten den antitoxischen Effekt bewirken.

G. Stille und H. P. Wachter (43) (44) machen die Nucleinsäure und ihre Bausteine (Nucleotide, Nucleoside und Purin- und Pyrimidinbasen) verantwortlich für die Leberfunktion. Nach Schwietzer (39) enthält das Leberhydrolysat Prohepar außerordentlich viele Purine und Pyrimidine, wichtige Bausteine der Desoxyribonuclein-

säure des Kernes und der Ribonucleinsäure des Cytoplasmas. Die antinekrotische Wirkung des Leberhydrolysates "Prohepar" auf die Leber wird von Schwietzer, Stille und Wachter auf ihren Gehalt an Purinen und Pyrimidinen zurückgeführt. Versuche mit Tetrachlorvergiftung von Ratten scheinen diese Hypothese zu bestätigen (43). Jedoch ist das Leberhydrolysat der getrennten Zufuhr von Purinen überlegen. Dies führt bei Stille und Wachter zu der Vermutung, daß entweder ein bestimmtes Verhältnis der zugeführten Purine oder aber nicht untersuchte Teilfaktoren für die Überlegenheit der Leberhydrolysate verantwortlich ist. Weitere Versuche (Arsenobenzolvergiftung mit anschließendem Leber- und Nierenschaden) erhärten Schwietzers Vermutung, daß das Leberhydrolysat nucleoproteidhaltige Zellfermente aktiviert. Auch Eger (7) sieht - allerdings mit Vorbehalten - in dem Ergebnis seiner Allylkoholveruche an Ratten eine Bestätigung dieser Theorie. Kernsubstanzen, wie Adenin und Guanin (Purinbasen) scheinen eine gewisse, wenn auch nicht ausschlaggebende Rolle als wirksame nekrotrope Faktoren in den Leberpräparaten zu spielen.

Eger's Vermutung wird durch die Arbeiten von Forbes und Mitarbeiter bestätigt, die einen nekrotropen Effekt bei Leberextrakten Xanthin, Guanin, Guanosin, Hypoxanthin und Harnsäure fanden.

Hove kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Er entdeckte in Xanthin, Guanin, in der Nucleinsäure und in Theophyllin eine Leberschutzwirkung.

Nach Stille und Wachter sind Adenin und Xanthin nekrotrop.

Der Wirkungsmechanismus der antitoxischen Elemente scheint eine allgemeine Stimulation der parenchymatösen Leberzelle zu sein.

Und zwar ist die physiologische Aktivität erhöht. Dies zeigt sich durch vermehrte Diurese und in der Bindung toxischer Stoffwechselprodukte oder exogener Gifte mit Gegengiften als Produkte der Lebersynthese (Schwefelsäure, Glukuronsäure) (32).

Auch histologisch scheint es gesichert, daß das Prohepar einen Angriffspunkt am Kernapparat der Zelle besitzt und eine Überdosierung kernschädigend wirken kann.

Durch die Leberextrakte kommt es außerdem zu einer Aktivierung des Verteidigungsmechanismus und zwar durch eine Intensivierung der Antikörperbildung. Eine bakteriostatische oder bacteriocide Wirkung liegt nicht vor (32).

Mit größter Sicherheit kann Vit. B₁₂ als sogenannter Leberparenchymfactor in den Leberhydrolysaten ausgeschaltet werden (41) (7).

Viele toxische Substanzen reagieren mit Sulfhydrylradikalen und werden dadurch neutralisiert. Die Leberextrakte besitzen freie Sulfhydrylradikale. Diese machen die Erhaltung des Reduktions-Oxydations-Systems des intermediären Stoffwechsels möglich, welches bei Lebererkrankungen aus dem Gleichgewicht gekommen ist (32).

Kosakow spricht von einer allgemeinen Anregung der oxydativen Vorgänge der Leber durch Organextrakte (13).

Nach Wachter (46) sind die Lipide, die in den Leberhydrolysaten in aufgeschlossener Form vorzuliegen scheinen, verantwortlich für eine Normalisierung der gestörten Stoffwechselvorgänge. Lipide besitzen biologisch eine starke Reaktionsfähigkeit und gehören zu den lebenswichtigen Bestandteilen des Protoplasmas. Auf dem Gehalt der Plasmahaut an einem Gemisch von Lipiden (Cholesterin, Lecithin) beruht die den lebenden Zellen eigentümliche Semipermeabilität.

Das wichtigste Organ für den Lipidstoffwechsel ist der mesenchymale und epitheliale Anteil der Leber. (Bei Lebererkrankungen ist der Cholesterinanteil des Blutes verändert.) Am Beispiel der experimentell erzeugten Lebernekrose sieht man eine gute Beeinflussung des gestörten Lipidstoffwechsels durch Leberextrakte.

Die Lipide, besonders der Leber, sind verantwortlich für einen Teil der Stoffwechselvorgänge, vielleicht durch Änderung bzw. Normalisierung der Permeabilität an physiolog. Grenzflächen als oberflächenaktive Substanzen (46).

Haller vermutet, daß die Coenzyme, als bedeutende Träger der Atmungsreaktion in den Leberextrakten, verantwortliche Faktoren für deren Wirksamkeit sind.

Aus der Vielzahl der vermuteten Wirkstoffe ist ersichtlich, wie unvollkommen unser Wissen um die Stoffwechselvorgänge der Leber ist. Somit sind auch der Klärung der Frage nach den wirksamen Bestandteilen der Leberextrakte Grenzen gesetzt.

Die Mehrzahl der genannten Autoren nennt als therapeutisch wirksame Faktoren entweder Eiweißkörper (Aminosäuren) oder Nucleinstoffe. Von letzteren werden die Nucleoside und die als Spaltprodukte von Nucleotiden und Nucleosiden bekannten Pyrimidin-Derivate hervorgehoben.

Auch den Purinderivaten (primäre Bausteine der Nucleotide) wird eine Bedeutung zugemessen.

In wieweit die Vermutung Hallers zutrifft, daß die mit den Leberextrakten verabreichten Nucleinstoffe als Purin-Pyrimidin-Nucleotide den Verlust an Cofermenten ausgleichen, ist eine Frage, die im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden kann.

Auf diese Theorie wird im Kapitel II nochmals genauer eingegangen.

Von anderer Seite wird der therapeutische Effekt noch folgenden Leberextraktstoffen zugeschrieben: Fettsäuren, Lipide, Steroide, Vitamin B und E.

II. GRUNDSÄTZLICHES ÜBER DIE THERAPIE MIT LEBEREXTRAKTEN BEI HAUTERKRANKUNGEN

Die Anwendung von Leberpressaften bei Verletzungen ist eine Therapie, die so alt ist, wie die Medizin selbst (45).

In Bezug auf die Indikation (Hauterkrankung) müssen wir die Leberpräparate nach ihrer Herkunft in zwei große Gruppen einteilen:

1. Leberpräparate, gewonnen aus Säugetierleber
2. Leberpräparate, gewonnen aus Fischleber = Lebertran.

Zwar wurden in dieser Arbeit nur die Säugetier-Leber-Präparate untersucht, doch scheint es mir zur Vollständigkeit der Arbeit unerlässlich, kurz die Erfolge der Lebertransalbe zu beleuchten.

Der Medizinallebertran wird aus den Lebern der Gadusarten gewonnen (Dorsch, Kabeljau, Schellfisch, Köhler und Seelachs).

Es handelt sich hierbei um ein Gemisch von Glyceriden vorwiegend ungesättigter Fettsäuren, ferner liegen vor: Cholesterin, ungesättigte Kohlenwasserstoffe und mit Glycerin veresterte Alkohole. An Vitaminen sind Vit. A und D enthalten.

Die Beschleunigung der Granulation und der Vernarbung wird vor allem dem Vit. A (d. Lebertransalbe) zugeschrieben (16).

Jedoch stellt Köbe bereits die Frage, ob mit der Epithelbildung und in der Bakterizidie (die auch bei der Lebertransalbe beobachtet wurde) alle Eigenschaften der Wirkung von Lebertran auf die Wundheilung genannt sind.

Nach Köbe ist das Indikationsgebiet:

1. Frische Wunden
2. infizierte Hautwunden und chronische Dermatitis.

Es wäre übereilt auf Grund der Ähnlichkeit dieses Anwendungsgebietes mit dem der Säugetierleberextrakte auf eine Ähnlichkeit der Wirkstoffe zu schließen, doch scheint es mir wichtig, die Parallelität im Auge zu behalten.

Die klinischen Erfolge, die in der Human- und Veterinärmedizin beobachtet wurden, konnten von Heite (12) im tierexperimentellen Modell bestätigt werden.

Auf dem Gebiet der Dermatologie tauchen in der letzten Zeit eine immer zahlreicher werdende Menge von Autoren auf, die auf ihre klinischen Erfolge bei Behandlung mit Säugetierleberextrakten hinweisen.

Meyerhoff berichtet von erfolgreicher Behandlung bei ulcus cruris, Verletzungen, spezifischen Hautdrüsenkrankungen und Hautkrankheiten (22).

Allein die lokale Behandlung erwies sich als erfolgreich, während die parenterale Applikation zu keiner Besserung führte. Meyerhoff vermutet, eine Inaktivierung der wirksamen Faktoren auf dem Blut- oder Lymphweg.

Große Wundflächen konnten sehr lange von jeder Infektion freigehalten werden,

obwohl die Leberextrakte (in vitro) weder bacteriocid noch bacteriostatisch wirken. Nach Meyerhoff war eine positive Reaktion des Gewebes nach 24 - 48 Stunden sichtbar, es kam zu einer Abstoßung des nekrotischen Gewebes und zu einer Granulation.

In Vivo können selbst gegen Chemotherapeutika und Antibiotika resistente Keime rasch beeinflusst werden. Dies erlaubt die Schlußfolgerung zu ziehen, daß Leberextrakte die Abwehrkräfte des Gewebes aktivieren (21).

Fontaine bestätigt die Erfahrung Meyerhoffs (11).

Bertram konnte Erfolge mit Campolon-forte-Lösung bei ulcus cruris und Ekzem erzielen (3).

Matanic (20) und Neuda (30) finden ebenfalls im Leberextrakt eine Möglichkeit, das ulcus cruris günstig zu beeinflussen.

B.B. Roy und Dilip Kumar Misra schließen sich der Behandlung mit Leberextrakt-salben an (37). Sie wenden sie bei Verbrennungen, bei chronischer Osteomyelitis und bei Abszessen an. Sie bezeichnen das Leberextrakt als heilungsfördernd und wundreinigend. Sie bestätigen den Granulations- und epithelisierungsfördernden Effekt und beobachten eine Analgesie im Bereich der Wunde. Ihrer Ansicht nach hat der Leberextrakt lokal angewendet eine stimulierende Wirkung auf das Epithel und das mesenchymale Bindegewebe.

Auf dem Gebiet der Veterinärmedizin wurde der Leberextrakt bei Verbrennungen von Büffeln mit Erfolg angewendet (27).

Die Autoren verwendeten "Livoderm"

Leberextrakt N. F.	2,5 %
Methylparaben VSP	0,15 %
Propylparaben VSP	0,05 %
Emulsionsbasis	q. s.

Murkibhavi und Mitarbeiter sehen die Ursache der frühzeitigen Epithelisierung im Vorhandensein von Aminosäuren.

Das Fehlen von Wundsepsis wird der antibakteriellen Eigenschaft der Leberextrakte zugeschrieben.

Eine 10 %ige Livodermsalbe

(Leberextrakt N. F.	10 %
Methylparaben	0,15 %
Propylparaben	0,05 %
Emulsionsbasis	q. s.

verwendet Murkibhavi bei feuchter oder trockener ekzematöser Dermatitis von Hunden (27) mit Erfolg. Er verzeichnet Analgesie und Bacteriostase und macht Glycin und Aminosäuren dafür verantwortlich.

Während andere Autoren die Wirkstoffe in den Vitaminen A, B, C, D sehen, glaubt Weiner, daß subklinische Leberschäden die Ursache für Ekzeme sein könn-

ten (48), was die Wirkung der Leberextrakte auf Hautveränderungen dieser Art erklären würde.

Von anderer Seite wiederum wird behauptet, daß eine allgemeine Störung des haematopoetischen Systems und ihre verminderte Infektionsresistenz für die Ekzembildung verantwortlich ist.

Sukhtankar K. M. (1949) sieht im Crude-Leberextrakt einen Antagonisten zum Staphylokokken-Toxin und einen Stimulator des R. E. S. des Knochenmarkes.

Einen überraschenden Erfolg mit Livoderm hat Khan bei Leprageschwüren (14). Auch er verwendet 10 %igen Leberextrakt mit Methylparaben und Propylparaben.

Die Lepra erfaßt die Haut und die subkutanen Nerven. Es kommt zu einer Deformation entweder durch den Krankheitsprozeß selbst oder durch die Folgen des Verlustes der sensiblen, motorischen oder trophischen Innervation in dem befallenen Gebiet. So entstehen Ulcera und abgesehen von der systematischen Therapie mit Sulfonen, sprechen sie auf die bisher versuchte Therapie nur schwer an. Khan erreicht durch "Livoderm" eine beschleunigte Granulation und Epithelisierung. 94 % aller Leprageschwüre konnten geheilt werden. Khan schließt sich der Meinung Brunners und Fargels (5) an, die die schwefelhaltigen Aminosäuren, besonders Glycin (einbasische Monoaminosäure) für die Heilungserfolge verantwortlich machen. Diese Substanzen können das Bakterienwachstum hemmen und die erfolgreiche Toxinbindung der infizierten Wunden mit S-haltigen Aminosäuren ist bereits bewiesen worden (6).

Neuda (28) untersucht die intravenös applizierten Leberextrakte bei spontanen Thrombosen. Seiner Meinung nach liegt eine polyvalente Wirksamkeit vor.

1. Die Toxine, die zur Bildung von Auto-Antigene beitragen, werden durch Leberextraktgaben neutralisiert.
 2. Durch die gewebtsdiuretische Wirksamkeit der Leberextrakte kommt es zu einer Entödematisierung des Thrombusgewebes (besondere Erfolge bei Gehimthromben). Meyerhoff (23) konnte Ödeme verschiedener Genese durch Leberextrakte günstig beeinflussen.
 3. Prophyllaktisch (Thromboseverhütung) wirken die Leberextrakte durch Leber-substitution. Als Ursache der Auto-Antigenbildung sieht Neuda die geschädigte entgiftende Funktion der Leber, durch BSG-Senkung und durch ihren enzymatisch-katalytischen antianoxischen Einfluß.
- Engelkes (8) bestätigt diese Ergebnisse. Diese aufgeführten Erkenntnisse überträgt Neuda auf die Wundheilung. Er sieht als Ursache des ulcus cruris das Vorhandensein kleinster, physiologischer, nicht heilender, locker liegender, ödematöser Thromben. Die Entödematisierung führt zu den bekannten Erscheinungen:
- a) Analgesie (kein Wundschmerz durch verlegte Passage),
 - b) keine eitrig-sekretorische (gute Durchblutung),
 - c) Granulation und Epithelisierung.

Meyerhoff berichtet von erfolgreicher Behandlung der Lymphödeme (23). Von 54 Personen mit Lymphödemem der Gliedmaßen nach Gynakologischen Eingriffen oder Mastektomien bei Carcinomatose erzielte er bei 43 Patienten entweder Heilung oder eine entscheidende Besserung, 4 Patienten waren ohne Rückgang des Umfangs des Ödems beschwerdefrei und 2 Ödeme konnten nicht beeinflußt werden.

Haller spricht von einer Therapie mit Leberextrakten bei chronischen Dermatosen und Herpes Zoster, wobei bemerkenswert ist, daß Vitaminbehandlung allein sich als erfolglos herausstellte.

Wachter und Stille (44) schreiben den Leberhydrolysaten neben ihrer Schutzwirkung auf Epithelien der Leber, Niere, Nebenniere, Herzmuskulatur und die Gefäße auch eine antitoxische Wirkung auf das unspezifische Bindegewebe zu.

Wachter (46) notierte eine gute Beeinflussung von oberflächlichen Infekten, besonders von Nasenfurunkeln durch Leberhydrolysate. Er untersucht darauf die Bindegewebswirksamkeit der Leberhydrolysate und vermutet, daß die in den Extrakten enthaltenen lipophilen Substanzen einen Einfluß auf das Bindegewebswachstum entfalten können. Die Wundheilung stellt hauptsächlich eine bindegewebige Reaktion dar, mit enger Beziehung zwischen Lipoiden und Mesenchym.

Wachter untersucht die unmittelbare Bindegewebswirksamkeit der Leberhydrolysate (46). Eine durch Hautexcision gesetzte Wunde wird durch die Leberpräparate unterschiedlich beeinflußt:

Kontrolle	22 Tage
Leberhydrolysat	16 Tage
Extrakt II	14 Tage
Extrakt I	20 Tage

Die Herstellung der Präparate wird wie folgt angegeben:

Extrakt I mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform, Trocknung und Abdunstung.

Extrakt II Lösung von Extrakt I mit Tetrachlorkohlenstoff (nur teilweise möglich), Filtration und Abdampfung.

Wachter kommt dabei zu dem Schluß, daß die Lipoidanteile verantwortlich für eine signficante Steigerung der Heilungsvorgänge sind.

Zu einer anderen Erklärung kam Haller (48), dessen Versuchsanordnung prinzipiell meiner ähnlich ist. Die durch UV-Strahlen erzeugte Verbrennung bei Meer-schweinchen zeigte, mit Leberextrakten behandelt, eine bessere Heilungstendenz. Haller geht davon aus, daß Oxydationshemmung im Parenchym Nekrose und Verfettung bedingen. Die Oxydationshemmung wiederum ist bedingt durch eine Schädigung der Energieerzeugung und Energieübertragung.

Der Verlust an Cofermenten, wie Pyrimidinnucleotiden, Flavinnucleotiden und Coenzym A wird möglicherweise durch das extr.hepat.proteolysatum, das reich an Flavinnucleotiden ist, aufgehoben. Die Flavinnucleotide bewirken eine Rückoxydierung der hydrierten Pyridinnucleotide, wie DPN-H und TPN-H.

In vitro kann man die Redoxlage durch Zufuhr von Substanzen ändern, die dem Redoxsystem angehören (18). So kann man die Atmungsreaktion durch DPN, TPN oder Flavinnucleotiden beschleunigen. Durch Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff kommt es zu einem Coenzymverlust und somit zu einer Oxydationshemmung.

Es ist anzunehmen, daß die Oxydationshemmung der Epidermis durch UV-Strahlen (Nekrose) in ähnlicher Weise günstig beeinflußt werden kann.

Tatsächlich ist das Leberextrakt befähigt in vitro die Atmung verschiedener Organe zu steigern (19). Fauch stellte bei diesen Versuchen fest, daß Extrakte partiell hydrolysiert bis zum Grad der handelsüblichen Form eine starke Anregung der O_2 -Konsumption darstellt, deren Ursache in den Polypeptidfraktionen zu suchen ist. Eine noch stärkere Wirkung besitzt der Totalextrakt. Auch die Konzentration ist von Bedeutung:

20 %ig ist die beste Atmungsstimulation festgestellt worden, es folgt die 1 %ige Konzentration und schließlich die 5 %ige.

Zahlreiche klinische Erfolge in der Dermatologie bestätigen die therapeutische gute Wirkung der Leberextrakte. Trotz unterschiedlichen Indikationsgebieten (Ulcus cruris, spontane Thrombose, Lymphödem, Osteomyelitis, Abszeß, Ekzem, Lepra, Chronische Dermatoze, Herpes Zoster, oberflächliche Infekte) wird der therapeutische Effekt in ähnlicher Weise von verschiedenen Autoren geschildert:

1. Aktivierung der Abwehrkräfte des Gewebes
2. Stimulation des Epithel- und Bindegewebswachstums (wundreinigend, granulationsfördernd, epithelisierungsfördernd)
3. Analgesie
4. Entödematisierung, gute Durchblutung.

Unterschiedliche Stoffe werden für die Wirkung der Leberextrakte verantwortlich gemacht.

1. Aminosäuren für die epithelisierende Wirkung
2. Das Vorhandensein eines Antagonisten des Staphylokokkentoxin für die antitoxische Wirkung
3. Lipoidanteile für das Bindegewebswachstum
4. Purin-Pyrimidin-Nucleotide als Cofermente zur Beseitigung der Oxydationshemmung.

B. ALLGEMEINE BESCHREIBUNG DER VERSUCHSANORDNUNG

I. KURZER ÜBERBLICK ÜBER DIE VERSUCHSANORDNUNG

Zur Untersuchung kamen 6 Leberextrakte der Pentapharm AG (Basel).

1. Totalextrakt
2. Crudeextrakt
3. Proteolysierter Extrakt 1 : 125
4. Proteolysierter Extrakt 1 : 500
5. Spezial-Extrakt
6. Atox-Extrakt

Die Extrakte wurden in Salbenform aufgetragen.

4 Salbengrundlagen wurden verwendet:

1. Salbengrundlage nach v. Obernberg
2. pH₅ - Eucerin (Baiersdorf Hamburg)
3. Hepaderm (Hefa-Frenon)
4. Triglyceridgemisch

Die Extrakte wurden in zwei Konzentrationen geprüft:

1. Extr. hepat. -Salbe 2 %
2. Extr. hepat. -Salbe 10 %.

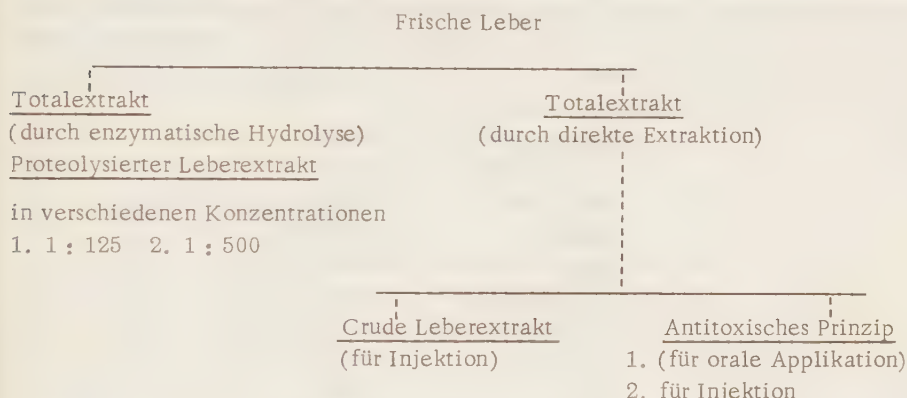
Die Tiere bekamen eine Vollnarkose und wurden anschließend mit einem Depilatorium enthaart.

Durch eine UV-Bestrahlung wurde eine Dermatitis erzeugt. Die erste Behandlung mit Leberextraktsalbe erfolgte sofort nach der Bestrahlung und wurde einmal täglich bis zum völligen Verschwinden der Hautveränderungen fortgesetzt. Ebenso wurde jeden Tag das optische Bild der Dermatitis notiert bis zum Tage der völligen Heilung.

Es wurde die durchschnittliche Heilungsdauer jeder Gruppe (6 bzw. 10 Tiere) errechnet und die Werte wurden als Zahlen und graphisch miteinander verglichen. Den absoluten Maßstab bildete die Heilungsdauer der unbehandelten Tiere. Die Wirkung jeder der Salbengrundlagen für sich (ohne Extrakt) wurde als relativer Maßstab angelegt.

II. HERSTELLUNG UND INHALTSSTOFFE DER IM VERSUCH VERWENDETEN LEBEREXTRAKTE

Die verwendeten Leberextrakte wurden von der "Pentapharm AG, Basel Schweiz" hergestellt (33). Diagramm der Herstellung



Bedingt durch große Schwierigkeiten bei der Analyse ist die Angabe der Inhaltsstoffe lückenhaft. In den Leberextrakten sind viele Begleitstoffe vorhanden, die eine saubere Trennung der einzelnen Komponenten außerordentlich erschweren.

Herstellung und Inhaltsstoffe der einzelnen Extrakte:

Zur Herstellung der Leberextrakte wird entweder frische oder tiefgekühlte Rind-leber verwendet.

Herstellung und Analysenwerte beziehen sich auf Angaben der Pentapharm AG.

1. Totalextrakt

Bei diesem Extrakt werden die fein zerkleinerten Organe mit Wasser extrahiert und die wässrige Phase wird ohne weitere Verarbeitung schonend im Vacuum zu Pulver eingedampft. Dieser Extrakt enthält alle Extraktivstoffe der Leber incl. Eiweiß. Er ist arm an Aminosäuren und Purinen, da der Eiweißanteil sehr hoch ist. 1 gr enthält ca.

250 μ g Nicotinsäureamid
50 μ g Riboflavin
10 mg Cholin

2. Crude Extrakt

Beim Crude Extrakt handelt es sich um eine Weiterführung des obigen Extrakts, indem dieser mit 70% Äthylalkohol gefällt wird. Diese Qualität kann so weiterverarbeitet werden, daß sie parenteral bei Menschen verabreicht werden kann. Crude Extrakt enthält alle antianaemisch- und leberschutzwirksamen Stoffe der Leber, ist eiweißfrei, aber noch reich an Ballaststoffen. Der Aminosäure- und Puringehalt ist ziemlich hoch.

Als analytische Mittelwerte finden wir:

Gesamt-Stickstoff	8,5 %
Amino-Stickstoff	2,0 %
Vitamin B-12	12 - 14 μ /g
Vitamin B-1	12 - 15 μ /g
Vitamin B-2	250-280 μ /g
Nicotinsäureamid	1,8 - 2 μ /g
Panhotensäure	0,8 - 1 mg/g

3. Proteolysierter Extrakt 1:125 und 1:500

Dieser Extrakt wird durch enzymatische Hydrolyse hergestellt; dadurch wird ein großer Teil der Proteine zu Aminosäuren und Peptiden abgebaut. Die restlichen Proteine werden durch Fällungen entfernt. Die Trocknung geschieht im Vakuum. Dieser Extrakt ist besonders reich an Aminosäuren.

Die Analyse dieses Extraktes sieht folgendermaßen aus:

Gesamt-Stickstoff	12,0 %
Amino-Stickstoff	3,5 %
Vitamin B-12	10 μ /g

Der Unterschied zwischen den Typen 1:125 und 1:500 ist lediglich eine Frage der Konzentration.

1 : 125 bedeutet 1 g Trockenpulver enthält die antianämischen Wirkungsfaktoren von 125 g Frischleber.

1 : 500 bedeutet 1 g Trockenpulver enthält die antianämischen Wirkungsfaktoren von 500 g Frischleber.

4. Spezial-Extrakt

Der Spezial-Extrakt wird nach besonderen, schonenden Methoden hergestellt. Vor allem wird jegliche Hitzeeinwirkung während der Herstellung vermieden; um möglichst alle Inhaltsstoffe zu erhalten, wird der Spezial-Extrakt lyophilisiert. Er ist reich an Vitamin B-12, Flavinderivaten und vermutlich sind viele Enzyme vorhanden.

Die Analyse lautet wie folgt:

Cystein)	0,35 %
Lysin)	
Arginin	0,17 %
Serin	0,23 %
Asparagin)	1,06 %
Glycin)	
Theonin	0,01 %
Glutamin	0,05 %
Prolin	0,15 %
Alanin	0,09 %
Tyrosin	0,23 %
Valin	0,13 %
Phenylalanin	0,03 %
Leucin)	0,44 %
Isoleucin)	

5. Atox-Extrakt

Bei dieser Qualität handelt es sich um ein Leberextrakt mit vorwiegend Leberschutzeigenschaften. Durch Fällungsreaktionen eines wäßrigen Totalextraktes und nachträglicher säulenchromatographischer Trennung werden die Leberschutzfaktoren konzentriert. Der Extrakt enthält sehr niedrige Mengen an antianaemischen Stoffen und kein Vitamin B-12. Seine Leberschutzwirkung kann biologisch standardisiert werden. Dieser Extrakt ist besonders reich an Purinkörpern.

Wir finden folgende analytischen Werte:

Gesamt-Stickstoff	7,0 %
Amino-Stickstoff	1,5 %
Purin-Stickstoff	0,3 %
Histamin-Gehalt	max. 20 mcg/g

III. SALBENGRUNDLAGEN

1. Triglyceridgemisch

2. Hepaderm

Die Hepadermsalbenbasis setzt sich zusammen aus:

Cetaceum
Cera flava
Cholesterol
Ceiol
Oleum amygdal
Weizenkeimöl
Parfum
Emulgatoren
Nipagin (Konservierungsmittel)

Die Hepadermsalbenbasis ist eine Emulsionssalbe, die die Resorption der wäßrigen und öligen Emulsionsphase gestattet.

Hergestellt wird die Salbengrundlage von Fa. Hefa-Frenon (Werne a. d. Lippe).

3. pH₅-Eucerin

Zusammensetzung:

In Säuren gepuffertes Eucerinum cum aqua mit biologisch optimalem pH-Wert.

Hergestellt von Fa. Beiersdorf (Hamburg).

4. Salbengrundlage nach v. Obernberg.

Lanette "N"

(Alkohol. Cetylstearyllicus emulsificans)	60,0
Vasilinum album	80,0
Paraffinum subliquidum	20,0
dto durum	20,0
Therebinthina lavic.	20,0
Methyl. parabenzoe	0,2
Aqua fontis	20,0

IV. SALBENKONZENTRATION

Die Leberextrakte

Totalextrakt
Extr. hepat. prot. 1 : 125
Extr. hepat. prot. 1 : 500
Crude Extrakt
Spezial Extrakt
Atox-Extrakt

kamen mit den Salbengrundlagen

Triglyceride

Hepaderm

Eucerin

v. Obernberg

als 2%ige Salbe zur Anwendung.

Es entstanden also nach der Salbengrundlage geordnet 4 Hauptgruppen mit je 6 Extrakten, insgesamt 24 verschiedene Salben. Jede der Salben wurde an 6 Versuchstieren getestet.

Da die Salbengrundlage der Triglyceride sich nicht bewahrte, wurde sie im Folgenden nicht mehr zur Salbenherstellung benutzt.

Als 10%ige Salbe wurden von jeder der 3 übrigen Hauptgruppen nur die wirkungsvollsten und wirkungsschwächsten Extrakte getestet.

Es kamen zur Anwendung (10%ig)

die Extrakte: Atox

Spezial

mit der Salbengrundlage : Hepaderm.

die Extrakte: Atox

Spezial

mit der Salbengrundlage : Eucerin

die Extrakte: Total

Extr. proteol. 1 : 125

mit der Salbengrundlage: v. Obernberg.

Dabei entstanden nach Salbengrundlagen geordnet 3 Hauptgruppen mit je 2 Extrakten, insgesamt also 6 Salben. Jede Salbe wurde an 10 Versuchstieren geprüft.

V. SALBENHERSTELLUNG

Die Leberextrakte lagen ausnahmslos in Pulverform vor. Die Extrakte wurden in dreifacher Menge destillierten Wassers gelöst und anschließend sofort zur Salbenherstellung verwendet. Die fertigen Salben wurden bei + 5° C im Kühlschrank aufbewahrt. Auf sterile Verhältnisse wurde nicht geachtet.

1. Triglyceridsalbengrundlage.

Im Wasserbad -nicht über 40° C-wurde die Salbengrundlage flüssig gemacht. Nach Zugabe des in 3-facher Menge destillierten Wassers gelösten Leberextraktes wird die Emulsion bei Raumtemperatur solange geschüttelt bis die Salbengrundlage wieder erstarrt.

Verwendete Mengen:	Extr. hepat.	4,0 g
	Aqua dest.	12,0 g
	Triglycerid	184,0 g
	Salbe	200,0 g

2. Hepaderm

Die Salbengrundlage wird abgewogen, in einer Reibschale mit der Leberextraktlösung, die nach und nach zugegeben wird, verrieben.

Zur gleichmäßigen Verteilung der Wirkstoffe wird die Salbe noch durch eine Salbenmühle gedreht.

Verwendete Mengen:	2 %ig	10 %ig
Extr. hep.	4,0 g	20,0 g
Aqua dest.	12,0 g	60,0 g
Hepaderm	184,0 g	120,0 g
Salbe	200,0 g	200,0 g

3. Salbengrundlage nach v. Oberberg

Hierfür gilt die Methode der Hepaderm-Leberextrakt-Herstellung. Es wurde ebenfalls eine 2 %ige, wie auch eine 10 %ige Salbe hergestellt.

4. Eucerin

Bei Eucerin mußte auf eine Lösung der Leberextrakte im Wasser verzichtet werden. Das stark hygroskopische Leberextraktpulver gestattet keine Homogenisierung von Salbengrundlage und Lösung, da immer mehr Wasser aus dem Eucerin in die Lösung austritt. Aus diesem Grunde muß auf jede zusätzliche Wasserzufuhr verzichtet werden.

Durch intensives direktes Verreiben von Extraktpulver und Eucerin kann jedoch eine homogene 2 %ige und 10 %ige Salbe erzeugt werden.

Verwendete Mengen:	Extr. hep.	4,0 g	20,0 g
	Eucerin	196,0 g	180,0 g
	Salbe	200,0 g	200,0 g

VI. VERSUCHSTIERE

Als Versuchstiere wurden selbstgezozene Albinoratten verwendet, angehörend dem Sprague-Dawley-Stamm. Es kamen nur gesunde Tiere (ohne Hautveränderungen) zum Versuch. Das Geschlecht wurde nicht berücksichtigt. Das Gewicht der Versuchstiere lag zwischen 100 und 150 g.

Die Fütterung der Tiere vor und während des Versuches war unverändert.

Es handelte sich um "Altromin-Kraftfutter" :

Rohprotein	19,2 %
Rohfaser	5,3 %
Fett	4,0 %
Asche	6,5 %
N-freie Extraktstoffe	45,2 %.

Die Tränkung erfolgte durch Trinkflaschen.

Die Fütterung und Tränkung erfolgte ad libitum.

Während des Versuches wurden die Ratten in Einzelkäfigen gehalten. Um das Ablecken der Salben zu verhindern, wurden Halskrägen aus dünnen Pappkarton den Ratten angelegt.

VII. VERSUCHSANORDNUNG IM EINZELNEN

1. Vorbereitung der Ratten

a) Narkose

Für den ersten Teil der Arbeit (5 %ige Salbe), wurde Narcoren verwendet. Zusammensetzung: 10 %ige sterile Pentobarbital-Natrium (Fa. Rentschler-Warhausen).

Die Applikation geschah intraperitoneal.

In der Dosierung richtete ich mich nach Farris und Griffith (9) : 0,06 mg für 120 g Körpergewicht. Die Narkosedauer betrug im Durchschnitt etwa 15 Minuten. Wegen der hohen Mortalität (25 %) wurde für den zweiten Teil der Arbeit (10 %ige Salbe) Thiogenal verwendet.

Zusammensetzung: Natriumsalz der 5 - (β -Methylthioäthyl)

-5- (2-PenthyI)- Thiobarbitursäure (Fa. E. Merck AG, Darmstadt).

Die Applikation geschah ebenfalls intraperitoneal.

Die Dosierung geschah nach Angabe der Firma : 12 mg pro 100 g Körpergewicht in Gestalt einer 5 %igen Lösung.

Die Narkosedauer betrug 20 - 30 Minuten. Die Mortalität sank hierbei auf 10 %.

b) Enthaarung

Die Enthaarung erfolgte mit einem Depilatorium.

Zusammensetzung:	Barium sulfur.	175,0
	Zinc. oxyd. crudum	120,0
	Amyl. tritici	210,0

Dem Pulver wurde solange Wasser zugesetzt, bis ein dünnflüssiger Brei entstand. Der Rücken der Ratte wurde mit dem Depilatorium beginnend cranial der Verbindungslinie der beiden Scapulae bis zum letzten Brustwirbel in einer Breite von

ca. 3 cm bestrichen.

Nach ca. 2-5 Minuten wurde das Depilatorium zusammen mit den Fellhaaren abgewaschen. Es ist darauf zu achten, daß keine Rückstände der Ratte anhaften, da BaS giftig ist und von der Ratte aufgenommen, zum Tode führen kann.

2. Ultraviolett-Bestrahlung

Die Enthaarung und Bestrahlung erfolgte in der Narkose. Zur Verwendung kam eine Lampe der Quarzlampen-Gesellschaft mbH., Hanau.

Technische Daten: Q 250 für Wechselstrom

1,7 Amp

120 Watt UV

366 Angström.

Der Abstand zwischen dem Brenner und dem Rücken des Tieres betrug konstant 20 cm.

Die Bestrahlung dauerte 120 sec. und wurde mit einer Stoppuhr gemessen.

Durchführung der Bestrahlung:

Die Ratte wurde mit Gummibändern auf einem Drahtgitter fixiert und anschließend so abgedeckt, daß nur die zu bestrahlende Fläche freiblieb. Als Abdeckmaterial wurde eine Polyesterplatte verwendet, die mit Staniolpapier überzogen worden war. In der Mitte wurde ein Viereck von 3 x 2 cm ausgestanzt. Durch das ausgesparte Viereck erfolgte die Bestrahlung auf die enthaarte Stelle der Haut.

Histologisch bedingt UV-Licht hauptsächlich eine Zellzerstörung in der Stachelzellschicht, an die sich sekundär Leukozyteneinwanderung und seröse Durchtränkung, schließlich Elimination der geschädigten Epidermis anschließen (19).

Bei der durchgeführten Bestrahlung entstand eine Verbrennung 3. Grades.

3. Auftragen der Salben

Alle 24 Stunden wurde ein etwa haselnußgroßes Stück der betreffenden Salbe mit einem Spachtel aufgetragen. Die erste Behandlung erfolgte sofort nach der Bestrahlung. Halskrägen aus Pappkarton hinderten die Ratten am Ablecken der Salbe. Sofort nach dem Auftragen der Salbe erfolgte die Fütterung, da die Tiere erfahrungsgemäß weniger Versuche unternahmen, die Salbe abzuschütteln.

4. Notierung des Heilungsablaufes

Es wurde ein sorgfältiges Protokoll über den Heilungsablauf geführt. Jeden Tag wurde das optische Bild der Hautveränderung bei jeder einzelnen Ratte notiert. Da der Heilungsablauf bei Ratten gleicher Gruppenzugehörigkeit sich ähnelte und bei verschiedenen Gruppen ebenfalls die gleichen Zustandsbilder, wenn auch zeitlich verschoben, auftraten, war es möglich, sie graphisch in 7 Typen zusammenzufassen (Tafel III).

Punktförmig (1.)) oder mit waagrechten Linien (2.)) sind die ersten Veränderungen dargestellt. Darauf nimmt die bestrahlte Hautfläche meist eine dunkle Färbung an, die in der Schrägschraffierung (3.)) zum Ausdruck gebracht wird. Anschließend kommt es zur Krustenbildung: Schwarz (4.)). Die Auflösung der Kruste und Übergang zur vollkommenen Wiederherstellung der Epidermis wird in kurzen schrägen Strichen (5.)) (6.)) oder in Kreuzchen (7.)) angedeutet.

Diese Reihenfolge der Veränderungen trifft nicht immer zu, sondern stellt nur den durchschnittlichen Heilungsablauf dar.

Für die Bewertung des optischen Bildes ist es wichtig zu wissen, daß die Intensität der Verfärbung des Defektes abhängig ist von der Farbe der Leberextraktsalbe.

C. PROTOKOLLIERUNG UND AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Die durchschnittliche Heilungsdauer jeder einzelnen Gruppe wurde errechnet, indem die Summe der Anzahl der Tage bis zur völligen Heilung durch die Anzahl der Tiere dividiert wurde.

Für die unbehandelte Kontrollgruppe ergab sich eine durchschnittliche Heilungsdauer von 14,3 Tagen.

I. SALBENGRUNDLAGE

Die Salbengrundlagen hatten auch ohne Leberextraktbeigabe einen Einfluß auf die Heilungsdauer, in dem sie sie entweder verkürzten (Obernberg, Eucerin, Hepaderm) oder sie verzögerten (Triglycerid). Eingestuft wurden die Salbengrundlagen nach der Anzahl der Tage, um die die Heilung im Vergleich zur Kontrollgruppe verkürzt oder verzögert wurde.

Die durchschnittliche Heilungsdauer bei den Kontrolltieren betrug 14,3 Tage, davon abgezogen wurde die durchschnittliche Heilungsdauer bei den mit Salbengrundlage allein behandelten Tieren.

1. Obernberg

Zahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung 9,6

$$14,3 - 9,6 = + 4,7$$

2. Hepaderm

Zahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung 10,8

$$14,3 - 10,8 = + 3,5$$

3. Eucerin

Zahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung 13,0

$$14,3 - 13,0 = + 1,3$$

4. Triglycerid

Zahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung 18,0

$$14,3 - 18,0 = - 3,7$$

II. BESCHREIBUNG DER EINZELNEN GRUPPEN

a)

Als 2%ige Salben ergaben sich mit 4 Salbengrundlagen 4 Gruppen zu je 6 Extrakten (24 Salben) und je einen Placebo-Versuch.

1. Triglyceridgruppe

Salben	Anzahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung	
1. Placebo	18,0	
2. 1 : 125	13,5	(+ 4,5)
3. Atox	14,5	(+ 3,5)
4. 1 : 500	17,6	(+ 0,4)
5. Total	20,5	(- 2,5)
6. Crude	21,0	(- 3,0)
7. Spezial	22,0	(- 4,0)

2. Hepaderm

Salben	Anzahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung	
1. Placebo	10,8	
2. Atox	9,5	(+ 1,3)
3. Total	11,3	(- 0,5)
4. Crude	11,5	(- 0,7)
5. 1 : 125	12,0	(- 1,2)
6. 1 : 500	12,5	(- 1,7)
7. Spezial	13,5	(- 2,7)

3. Eucerin

Salben	Anzahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung	
1. Placebo	13,0	
2. Atox	7,0	(+ 6,0)
3. 1 : 500	10,1	(+ 2,9)
4. 1 : 125	10,6	(+ 2,4)
5. Crude	12,5	(+ 0,5)
6. Total	14,6	(- 1,6)
7. Spezial	15,0	(- 2,0)

4. Salbengrundlage nach v. Obernberg

Salben	Anzahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung	
--------	---	--

1. Placebo	9,6	
2. Total	6,0	(+ 3,6)
3. Spezial	6,5	(+ 3,1)
4. Crude	10,0	(- 0,4)
5. 1 : 500	10,1	(- 0,5)
6. Atox	10,8	(- 1,2)
7. 1 : 125	12,8	(- 3,2)

b)

Als 10 %ige Salbe ergaben sich mit 3 Salben 3 Gruppen zu je 2 Extrakten.

I. Hepaderm

Salben	Anzahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung	
--------	---	--

Placebo	10,8	
1. Atox	19,1	(- 8,3)
2. Spezial	19,7	(- 8,9)

II. Eucerin

Salben	Anzahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung	
--------	---	--

Placebo	13,0	
1. Spezial	15,2	(- 2,2)
2. Atox	20,5	(- 7,5)

III. Salbengrundlage nach v. Obernberg

Salben	Anzahl der Tage im Durchschnitt bis zur völligen Heilung	
--------	---	--

Placebo	9,6	
1. Total	17,9	(- 8,3)
2. 1 : 125	21,4	(- 11,8)

III. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Da die wirksamen Faktoren der Leberextrakte unbekannt sind und somit die geeignete Salbengrundlage nur experimentell ermittelt werden kann, wurden die Ergebnisse, die bei den einzelnen Extrakten erzielt worden sind, zusammengefaßt.

Die Differenzen von Placebo und Salbengrundlage mit Extrakt wurden für jeden Leberextrakt zusammengezählt.

a) Leberextrakt 2 %ig

1. Atox

Triglycerid	+ 3,5
Hepaderm	+ 1,3
Eucerin	+ 6,0
v. Obernberg	<u>- 1,2</u>
Summe	+ 9,6

2. 1 : 125

Triglycerid	+ 4,5
Hepaderm	- 1,2
Eucerin	+ 2,4
v. Obernberg	<u>- 3,2</u>
Summe	+ 2,5

3. 1 : 500

Triglycerid	+ 0,4
Hepaderm	- 1,7
Eucerin	+ 2,9
v. Obernberg	<u>- 0,5</u>
Summe	+ 1,1

4. Total

Triglycerid	- 2,5
Hepaderm	- 0,5
Eucerin	- 1,6
v. Obernberg	<u>+ 3,6</u>
Summe	- 1,0

5. Crude

Triglycerid	- 3,0
Hepaderm	- 0,7
Eucerin	+ 0,5
v. Obernberg	<u>- 0,4</u>
Summe	- 3,6

6. Spezial

Triglycerid	- 4,0
Hepaderm	- 2,7
Eucerin	- 2,0
v. Obernberg	<u>+ 3,1</u>
Summe	- 5,6

b) Leberextrakt 10 %ig

1. Spezial

Hepaderm	- 8,9
Eucerin	<u>- 2,2</u>
Summe	- 11,1 : 2 = - 5,5

2. Atox

Hepaderm	- 8,3
Eucerin	<u>- 7,5</u>
	- 15,8 : 2 = - 7,9

3. Total

v. Obernberg	- 8,3
--------------	-------

4. 1 : 125

v. Obernberg	- 11,8
--------------	--------

Zusammenfassend ergibt sich somit folgende Einstufung der Extrakte:

Als Mittelwert für alle Salbengrundlagen

für 2%ige Salbe

1. Atox	+ 9,6
2. 1 : 125	+ 2,5
3. 1 : 500	+ 1,1
4. Total	- 1,0
5. Crude	- 3,6
6. Spezial	- 5,6

für 10 %ige Salbe

1. Spezial	- 5,5
2. Atox	- 7,9
3. Total	- 8,3
4. 1 : 125	- 11,8

Die Leberextraktsalben für sich betrachtet können auch nach ihrer absoluten Heilungsdauer eingeordnet werden.

	Extrakt	2 %ige Salbe Salbengrundlage	Heilungsdauer in Tagen
1.	Total	v. Obernberg	6
2.	Spezial	v. Obernberg	6,5
3.	Atox	Eucerin	7
4.	Atox	Hepaderm	9,5
5.	Crude	v. Obernberg	10,0
6.	1 : 500	Eucerin	10,1
	1 : 500	v. Obernberg	10,1
7.	1 : 125	Eucerin	10,6
8.	Atox	v. Obernberg	10,8
9.	Total	Hepaderm	11,3
10.	Crude	Hepaderm	11,5
11.	1 : 125	Hepaderm	12,0
12.	1 : 500	Hepaderm	12,5
	Crude	Eucerin	12,5
13.	1 : 125	v. Obernberg	12,8
14.	1 : 125	Triglycerid	13,5
	Spezial	Hepaderm	13,5
15.	Atox	Triglycerid	14,5
16.	Total	Eucerin	14,6
17.	Spezial	Eucerin	15,0
18.	1 : 500	Triglycerid	17,6
19.	Total	Triglycerid	20,5
20.	Crude	Triglycerid	21,0
21.	Spezial	Triglycerid	22,0

Die Heilungsdauer für jede Extraktsalbe zusammengezählt ergibt die Reihenfolge

1.	Atox	35,5 Tage
2.	1 : 125	48,9 Tage
3.	1 : 500	50,3 Tage
4.	Total	52,4 Tage
5.	Crude	55,0 Tage
6.	Spezial	57,0 Tage

	Extrakt	10 %ige Salbe Salbengrundlage	Heilungsdauer in Tagen
1.	Spezial	Eucerin	15,2
2.	Total	v. Obernberg	17,9
3.	Atox	Hepaderm	19,1
4.	Spezial	Hepaderm	19,7
5.	Atox	Eucerin	20,5
6.	1 : 125	v. Obernberg	21,4

Die Reihenfolge nach der Summe der Heilungstage

1.	Spezial	34,9 Tage
2.	Total	35,8 Tage
3.	Atox	39,6 Tage
4.	1 : 125	42,8 Tage

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die exakteste Möglichkeit zur Feststellung der besten Salbe in Bezug auf ihre anti-phlogistische und heilungsfördernde Wirkung ist die Addition der Mittelwerte aller Salben ohne Rücksicht auf die im einzelnen verschieden wirkende Salbengrundlage. Die Mittelwerte ergeben sich wiederum aus der Differenz:

Durchschnittliche Heilungsdauer bei Behandlung nur mit Salbengrundlage
minus

durchschnittliche Heilungsdauer bei Behandlung mit Salbengrundlage + Extrakt.
Hierbei ergibt sich die Reihenfolge für die

2 %ige Salbe	für die 10 %ige Salbe
1. Atoxextrakt	1. Spezialextrakt
2. Extrakt 1 : 125	2. Atoxextrakt
3. Extrakt 1 : 500	3. Totalextrakt
4. Totalextrakt	4. Extrakt 1 : 125
5. Crudeextrakt	
6. Spezialextrakt	

V. DISKUSSION DES ERGEBNISSES

Im zusammenfassenden Vergleich der Leberextrakte (2%ig) ergibt sich eine Einstufung, die kritisch betrachtet werden muß.

1. Als durchschnittlich bester Extrakt wurde Extraktum Antitoxicum errechnet. Dabei erwies sich jedoch dieser Extrakt in Verbindung mit der Salbengrundlage nach v. Obernberg als heilungsverzögernd.
2. Der zweitbeste Extrakt 1:125 war nur mit der Salbengrundlage Eucerin und mit den Triglyceriden erfolgreich.
3. Dasselbe gilt für Extrakt 1:500, der an dritter Stelle liegt.
4. Der Totalextrakt ist bei allen Salbengrundlagen außer v. Obernberg heilungsverzögernd.
5. Crude wirkt sich nur mit Eucerin positiv aus.
6. Der Spezialextrakt - an letzter Stelle - wirkt nur in Verbindung mit Salbengrundlage nach v. Obernberg heilungsfördernd.

Die 10%ige Leberextraktsalbe bringt stets eine Heilungsverzögerung.

Das Problem der Resorption wird am besten sichtbar durch einen Vergleich der Salbengrundlage.

Die Salbengrundlage nach v. Obernberg hat zwar die beste antiphlogistische Wirkung, jedoch gewährleistet sie nicht die beste Resorption der therapeutisch wirksamen Leberextraktbestandteile. Dazu eignet sich am besten Eucerin, obwohl die Salbengrundlage allein in ihrer entzündungswidrigen Wirkung an 3. Stelle steht.

Eine schlechte, sogar heilungsverzögernde Wirkung hat Triglycerid, auch wirken nur 3 Extrakte sich positiv aus, d. h. nur 3 Extrakte werden resorbiert und können sich antiphlogistisch auswirken.

Die schlechteste Wirkung haben die Extrakte mit Hepaderm, obwohl die Salbengrundlage allein eine gute Heilungstendenz bewirkt.

Von großer Bedeutung ist es, neben dem wirksamsten Extrakt, die Salbengrundlage herauszufinden, die am leichtesten die wirksamen antiphlogistischen Bestandteile der Leberextrakte abgibt. Dies kann gemessen werden an der Heilungsbeschleunigung, die durch Hinzufügen von Leberextrakt erreicht wird.

An erster Stelle liegt

1. Eucerin	6,0 (Atox)
	2,9 (1 : 500)
	2,4 (1 : 125)
	<u>0,5</u> (Crude)
	11,8

gefolgt von

2. Triglycerid	4,5 (1 : 125)
	3,5 (Atox)
	<u>0,4</u> (1 : 500)
	8,4
3. v. Obernberg	3,6 (Total)
	<u>3,1</u> (Spezial)
	6,7
4. Hepaderm	1,3 (Atox)

Von dieser Seite aus betrachtet haben wir in Eucerin zwar nicht die therapeutisch wirksamste Salbengrundlage, jedoch erfolgt die beste Resorption der Extraktstoffe.

Tatsächlich finden wir hier die Extrakte ähnlich eingestuft nach ihrem Erfolg wie bei dem errechneten Durchschnitt.

Durchschnitt		Eucerin	
Atox	+ 9,6	Atox	+ 6,0
1 : 125	+ 2,5	1 : 500	+ 2,9
1 : 500	+ 1,1	1 : 125	+ 2,4
Total	- 1,0	Crude	+ 0,5
Crude	- 3,6	Total	- 1,6
Spezial	- 5,6	Spezial	- 2,0

Die Heilungsdauer der einzelnen Tiergruppen ist graphisch dargestellt auf Seite 44 - 69.

Zum Vergleich wurden die Gruppen zusammengefaßt auf Tafel I und II (Seite 41 + 42.

D. LITERATURANGABEN

- (1) Alessio R. u. C. Banterle Contributo clinico all' impiego di un nuovo preparato nel trattamento di alcune epatopatie.
- (2) Begemann H. Neuere Erkenntnisse bei Behandlung der megaloblastischen Anämien.
Folia Haematologica Bd. 70, S. 82-98 (1951)
- (3) Bertram F. Die äußerliche Behandlung von ulcera cruris und Ekzemen mit Campolon-forte-Lösung.
Hippokrates Nr. 32, S. 660-661 (1961)
- (4) Bovos J. u. B. v. Klinische Hämatologie S. 234
Werkverlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing.
- (5) Brunner H., Fargel H. Lokal Th. with "Aminoacetic Acid".
Münchner Med. Wschr. 93, S. 602.
- (6) Brunsting L. H. Cutaneous ulcers treated by sulfhydryl containing Aminoacid Cystein.
Jl. Am. Med. Ass. 101 (1937)
- (7) Eger W. Experimentelle Beiträge zur Wirkung von Organ-extrakten als Leberschutzfaktoren.
Münchn. med. Wschr. 98:73 (1956)
- (8) Engelkes Parenterale Leberbehandlung in zwei Fällen von Sinus-Thrombose.
Zeitschr. Hals-Nasen-Ohrenheilk. Bd. 41, H. 4 (1937)
- (9) Farris E. J. a. J. Q. Griffith The rat in Laboratory Investigation.
- (10) Fiegel G. u. E. K. Fischer Antitoxische-anabole Behandlung von Leberschäden.
Jg. XI, Nr. 43, S. 1526-1527 (1959)
- (11) Fontaine J. Lokalbehandlung des ulcus cruris mit Leberextrakt.
Ther. Ber. Bayer-Leverkusen H. 32 (1959)
- (12) Heite H. J. Ein tierexperimentelles Modell zur quantitativen Prüfung wundheilungsfördernder Salben.
Arzneimittelforschung 5, S. 151 (1955)

- (13) Kasakow J. N. Arch. exper. Path. u. Pharmak. 180, S. 482 (1936)
- (14) Khan S. M. Clinical Trial with "Livoderm" in trophic ulcers of Leprosy.
Indian Practitioner May 1964
- (15) Kindler H. u. F. Hallenscheidt Zur Behandlung schwerer Formen der hämatogenen Osteomyelitis unter besonderer Berücksichtigung des Eiweißhaushaltes.
Bruns' Beiträge zur Klin. Chirurgie Bd. 196, H. 4 (1958)
- (16) Köbe Lebertran in der Wund- und Ekzembehandlung.
Zeitschrift für Veterinärkunde Jg. 52, S. 187 (1940)
- (17) Kral F. Veterinary Scope, 2 (1957)
The Upjohn Co, Kalamazoo, Michigan.
- (18) Laudahn G. u. C. J. Lueders Die Wirkung isolierter Leberzellmitochondrien auf die akute Schädigung der Rattenleber durch Tetrachlorkohlenstoff.
Arzneimittelforschung 10:978 (1960)
- (19) Marchionini A. u. H. W. Spier Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (I/3), Springer-Verlag 1963
- (20) Matanic V. Lokalbehandlung des ulcus cruris mit Leberextrakt. Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten 15. Jg. Bd. XXX, Heft Nr. 8 (1961)
- (21) Meyerhoff W. K. Ein neues Prinzip der Aerosol-Therapie von Lungenkrankheiten: Leberextrakt Fortschritte der biolog. Aerosolforschung in den Jahren 1957-1961
Bericht über den 4. Aerosolkongreß in Bad Lippspringe, Westf. S. 414-417
- (22) Meyerhoff W. K. Lokalbehandlung von Hautkrankheiten und Verletzungen mit Leberextrakt.
Der Hautarzt 11. Jg. 2, S. 86-89 (1960)
- (23) Meyerhoff W. K. Mündliche Mitteilungen.

- (24) Minot u.
Murphy J. B. Observations on Patients with Pernicious Anemia,
Partaking of a Special Diet.
J. Am. Med. Ass. 87, 455 (1926)
- (25) Moritz E. Klinische Erfahrung mit einem neuen hydroly-
sierten Leberpräparat.
Wiener Klin. Wochenschrift 68. Jg. Nr. 42,
S. 841-843 (1956)
- (26) Murkibhavi G. R.
Jambhedkar P. P.
Kulkarni P. E. Leberextraktsalben in seiner Behandlung von
Verbrennungen bei Büffeln.
The Indian Veterinary Journal Vol. 41, Nr. 7,
July 1964.
- (27) Murkibhavi G. R.
Bhave V. S. Clinical evaluation of "Livoderm" (extractum
hepatis unguentum) in canine dermatoses.
The Indian Veterinary Journal Vol. 40, Nr. 12,
December 1963.
- (28) Neuda P. M. Haben wir eine kausale Therapie der spontanen
Thrombose?
Ars. Medici. 6, S. 392-409 (1962)
- (29) Neuda P. M. Über die Entstehung und Behandlung spontaner
Thrombosen.
Med. Mschr. 11 : H. 10 (1957), S. 639.
- (30) Neuda P. M. Über die lokale Wirkung von Leberextrakt bei
ulcus cruris.
Ärztl. Praxis, XII. Jg. 5 (1960)
- (31) Pentapharm AG Leitgedanken zur Therapie mit dem anti-
toxischen Prinzip der Leber (Hausmitteilung).
- (32) Pentapharm Ltd. Liver Extrakt.
Kirschgarten Druckerei AG Basel.
- (33) Pentapharm AG Zusammensetzung über bisher erzielte thera-
peutische Erfolge mit dem anti-toxischen Prin-
zip der Leber in Klinik und im Tierexperiment
(Hausmitteilung).
- (34) Prosiegel R. Der Einfluß von Leberschutzstoffen auf den
Gehalt der tetrachlorkohlenstoffgeschädigten
Rattenleber an Pyridincofermenten (DPN/DPNH₂).
Z. ges. exp. Med. 125:323 (1955)

- (35) Ratsimamanga A. R. u. P. H. Wachter Principe antitoxique hepatique et extrahepatique
Therapie (1958) XIII, XLVI, LIII.
- (36) Rauch S. Neue Aspekte zur Biochemie der Organextrakte.
A. Koestlin, S. Tarab u. Z. Ges. inn. Med. 131:991 (1958)
R. Zender
- (37) Roy B. B. Treatment of different types of ulcers by liver
extract oinment specially contributed to the
indian practiciones S. 1013, Dec. 1961
- (38) Sato A. , Deproteinisation Power of Dazol.
Yoshimatsu et Tokohu J. of Exp. Med. p. 8 (1926)
Sakurada H.
- (39) Schwietzer C. Therapiekongreß-Karlsruhe 1952.
Tagung der nordwestdeutschen Gesellschaft für
innere Medizin Hamburg 1953
- (40) Steinmetzer Pharmakologie für Tierärzte.
Urban u. Schwarzenberg 1955, S. 146 u. 206.
- (41) Stille G. u. Ist Vit. B₁₂ ein Leberschutzfaktor.
H. P. Wachter Ärztl. Wschr. 9, S. 129 (1954)
- (42) Wachter H. P. u. Die Schutzwirkung eines Leberhydrolysates
G. Stille (Prohepar) auf Arsenobenzolschäden von Leber
und Niere.
Arch. exper. Path. u. Pharmacol. Bd. 218,
S. 355 (1953)
- (43) Stille G. u. Tierexperimentelle Untersuchungen über die
H. P. Wachter Bedeutung der Purine als Leberschutzfaktoren.
Z. ges. exper. Med. Bd. 122, S. 199 (1953)
- (44) Stille G. u. Die Wirkung der Leberhydrolysate auf den
H. P. Wachter Verlauf der experimentellen Diphtherie-
intoxikation bei Merschweinchen.
Arzneimittelforschung 3, S. 390 (1953)
- (45) Thorwald J. Macht und Geheimnis der frühen Ärzte -
Ägypten, Babylonien, Indien, China, Mexiko,
Peru.
Th. Droemersch Verlaganstalt,
Knaur München (1962)

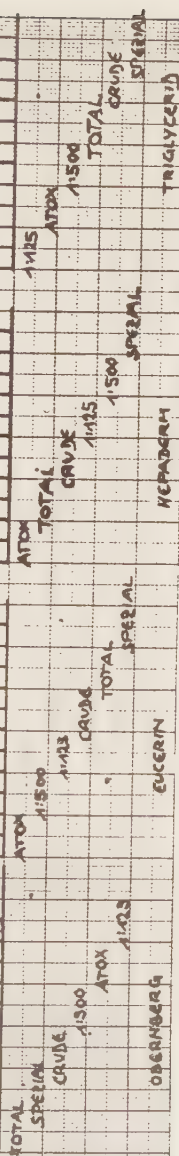
- (46) Wachter H. P. Besitzen Leberhydrolysate unmittelbare Binde-
gewebswirksamkeit?
Arzneimittelforschung S. 440 (1955)
- (47) Haller P. H. Über Wirkstoffe im Extraktum hepatitis
proteolysatum.
Fortschritte der biolog. Aerosolforschung in
den Jahren 1957-1961.
- (48) Weiner K. Systematic Association and Treatment of skin
disease.
C. v. Mosby Co, St. Louis (1955)

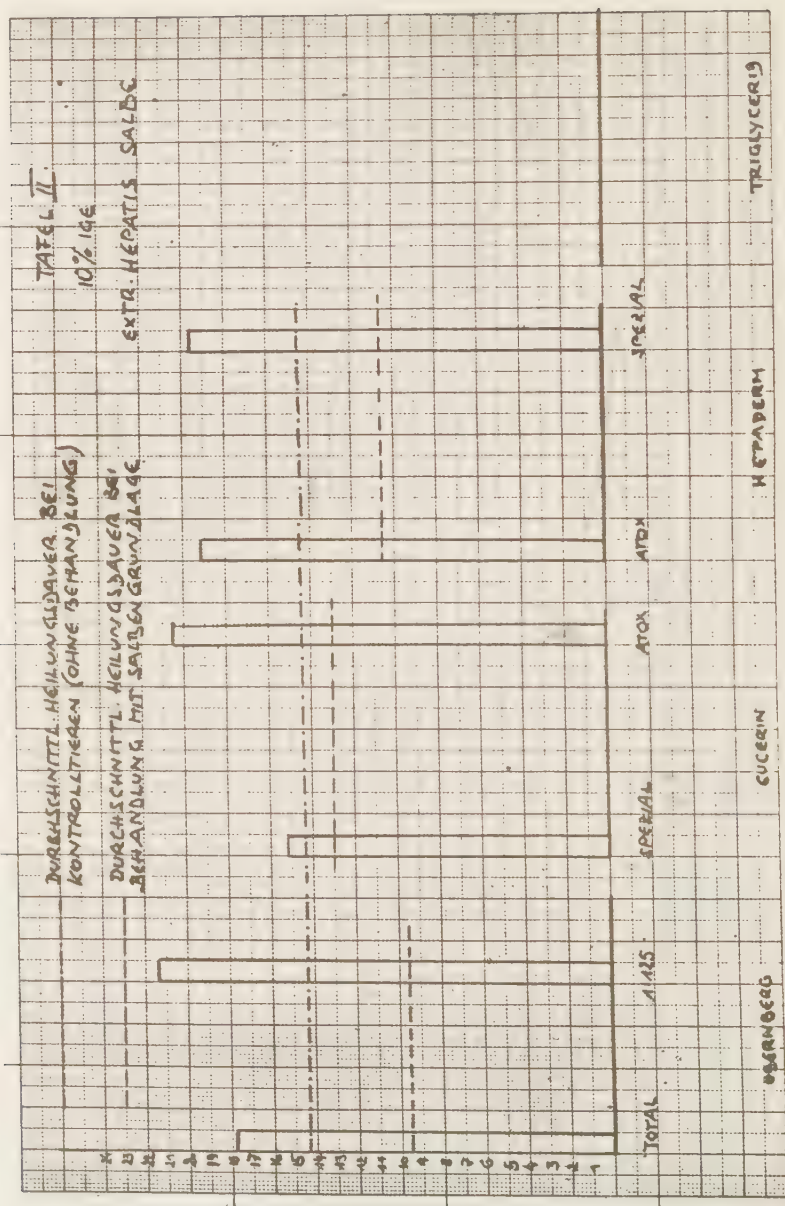
Am Schluß meiner Arbeit gestatte ich mir,
Herrn Professor Dr. K. ULLRICH für die
Überlassung des Themas meinen Dank aus-
zusprechen.

TAFEL I.

2%ige

EXT. HEPATIS - SALBE

DURCHSCHNITTL. HEILUNGSDAUER BEI
KONTROLLTIEREN (OHNE BEHANDLUNG)DURCHSCHNITTL. HEILUNGSDAUER BEI
BEHANDLUNG MIT SALBENGEBIRTLAGE21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1



TAFEL III

1. BLASSROSA - VIOLETT

2. GELBLICH-WEISS - NEKROTISCH

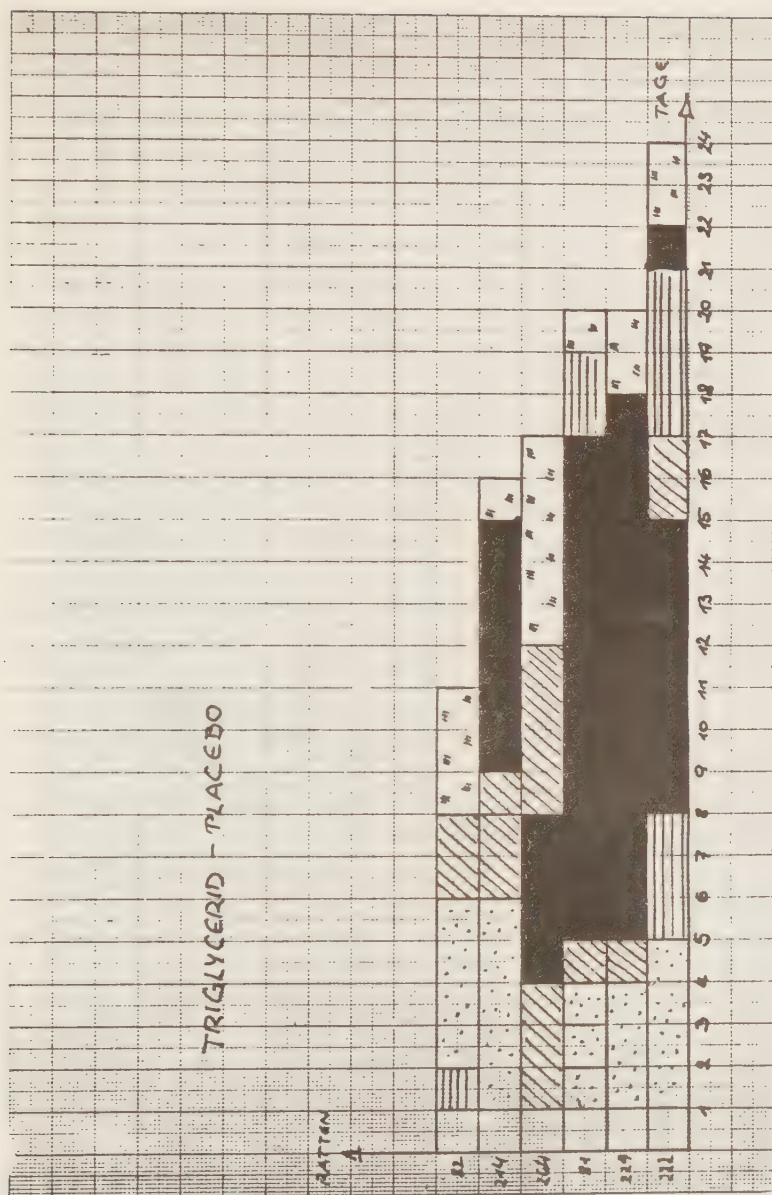
3. HELLBRAUN - GELBLICH-GRAU - GELBE KRUSTE

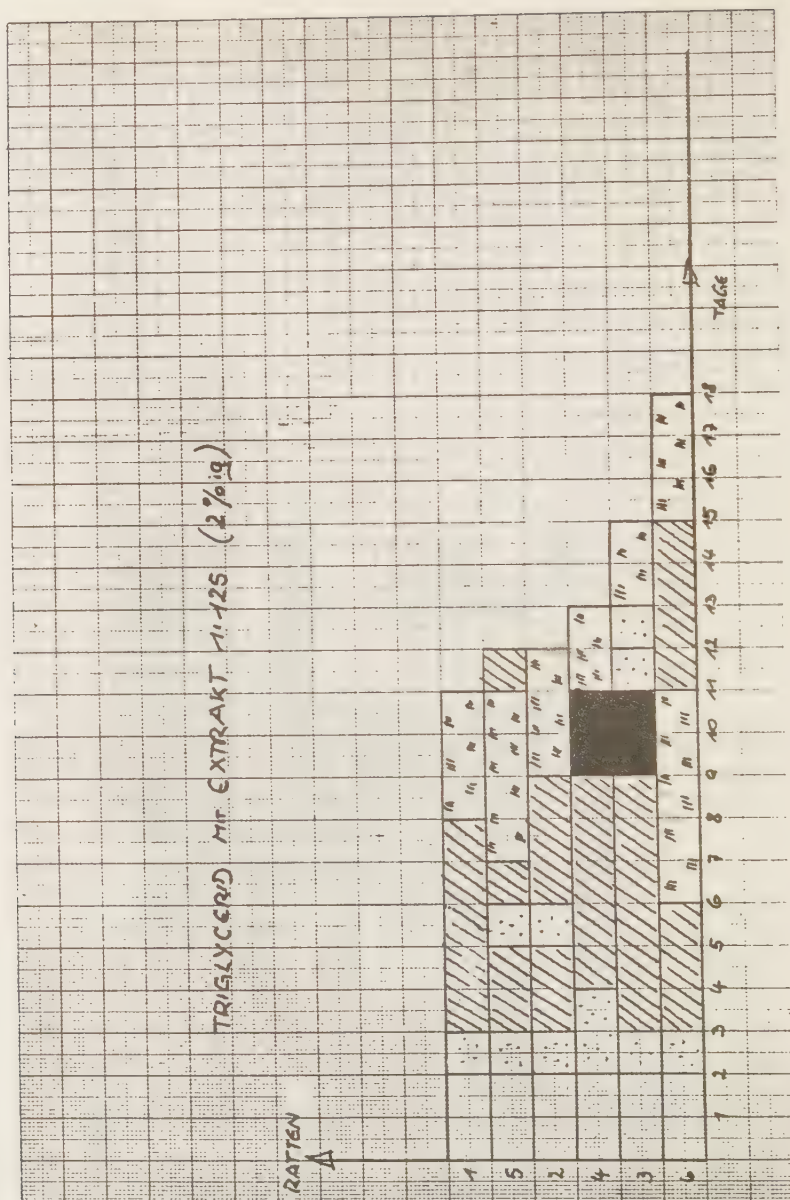
4. DUNKELBRAUN - ROTBRAUN

5. HELLBRAUN GEFLECKT - HELLE BORKE

6. RESTBORKE - DUNKLER FLECK

7. KLEINE DEFekte - RESTBORKEN





TRIGLYCERID MIT EXTRAKT ANTITOXICUM (23.18)

RATTEN

A

TAGE

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

6

4

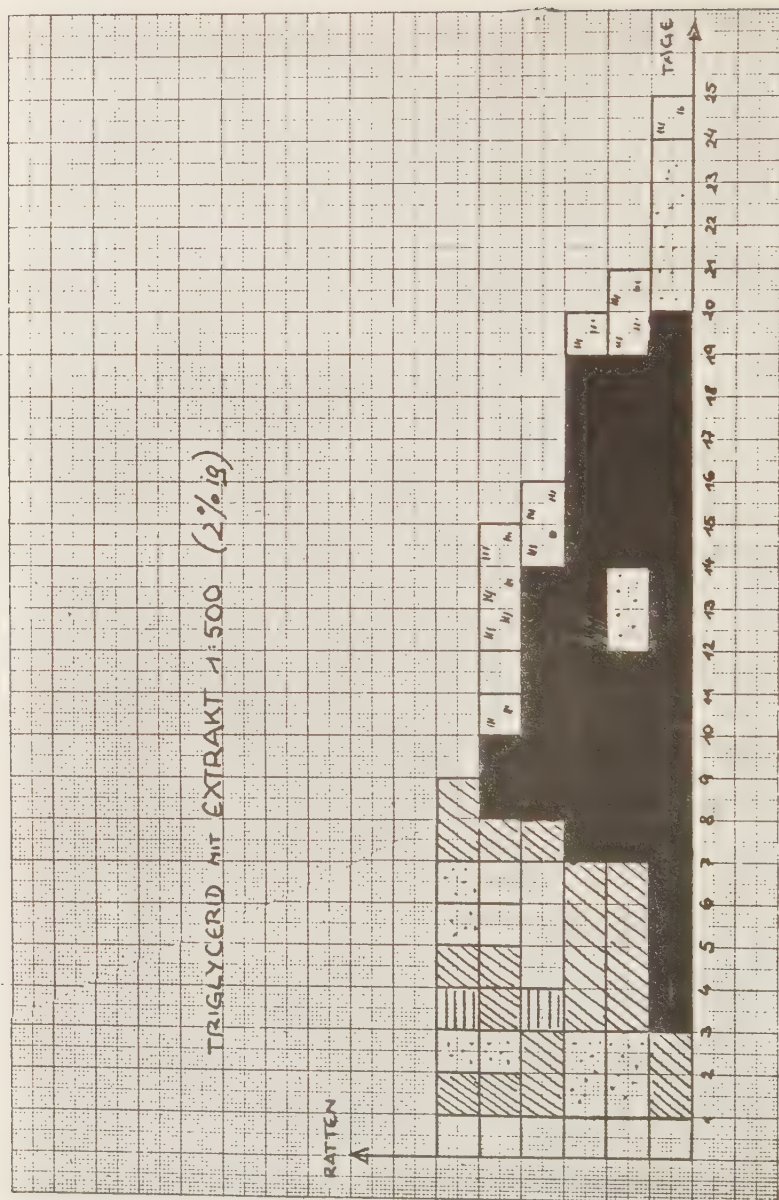
5

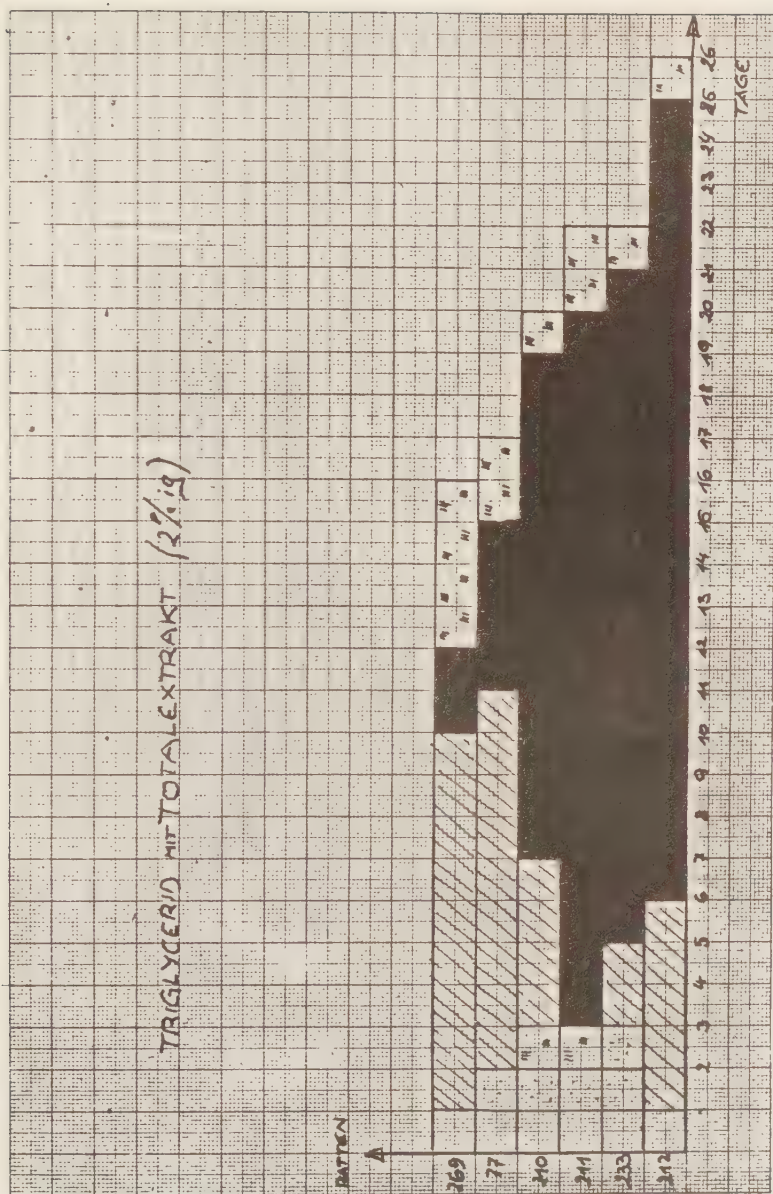
4

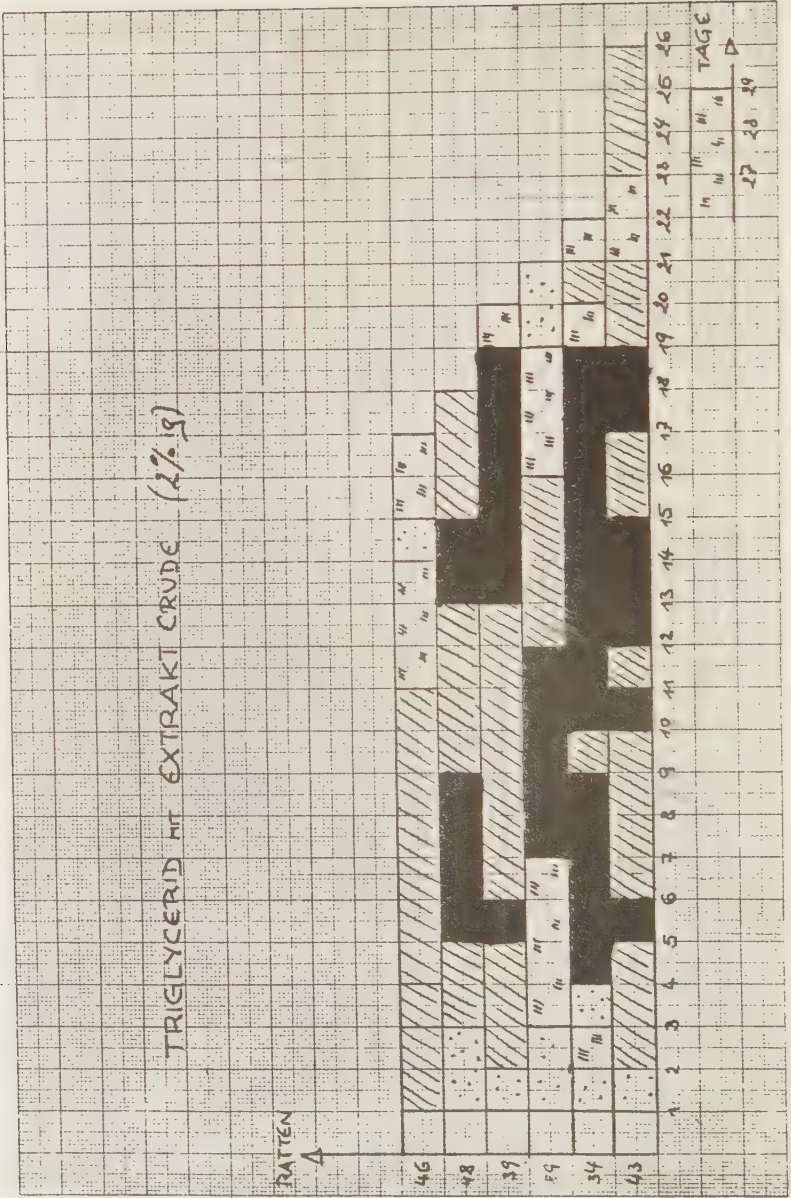
3

2









TRIGLYCERID MIT EXTRAKT SPEZIAL (2%g)

RATEN

A

224

240

255

254

245

26

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26

TAGE

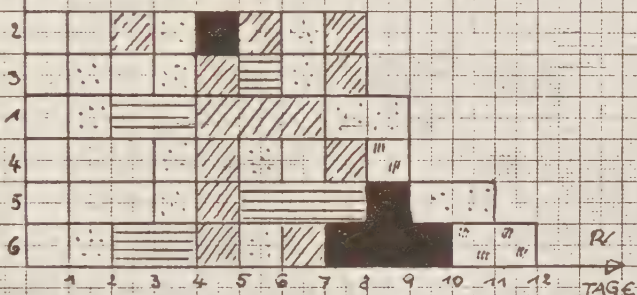
27 28 29 30 31 32

HEPADERM - SALZENGUNDLAGE



HEPADERM

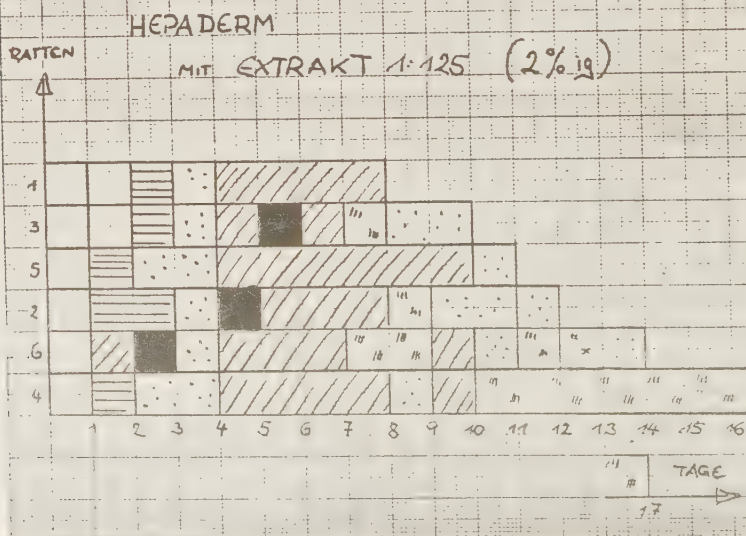
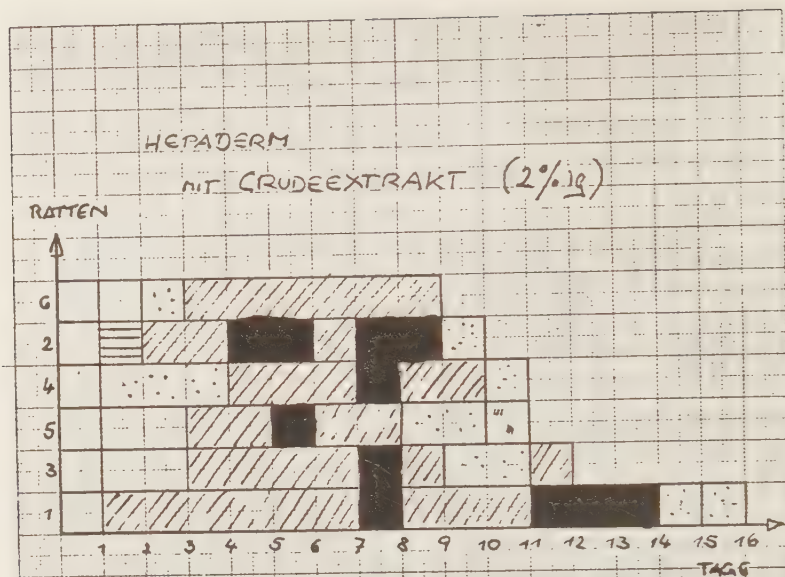
MIT EXTRAKT ANTITOXICUM (2%lg)

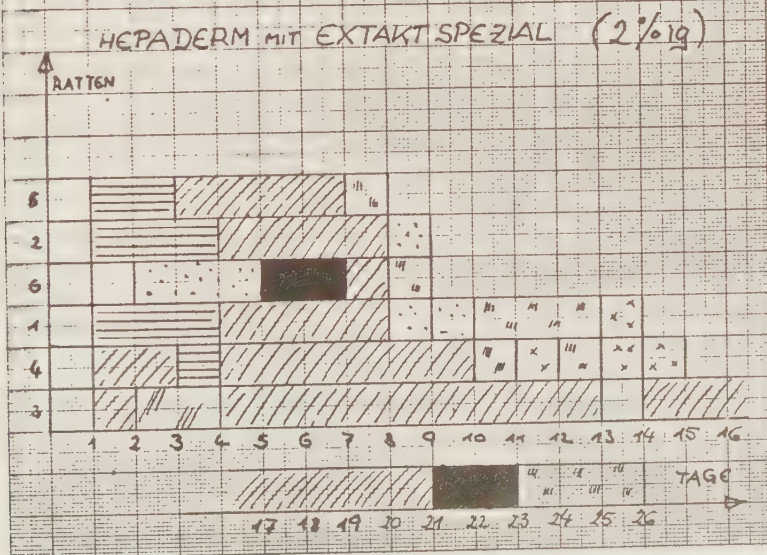
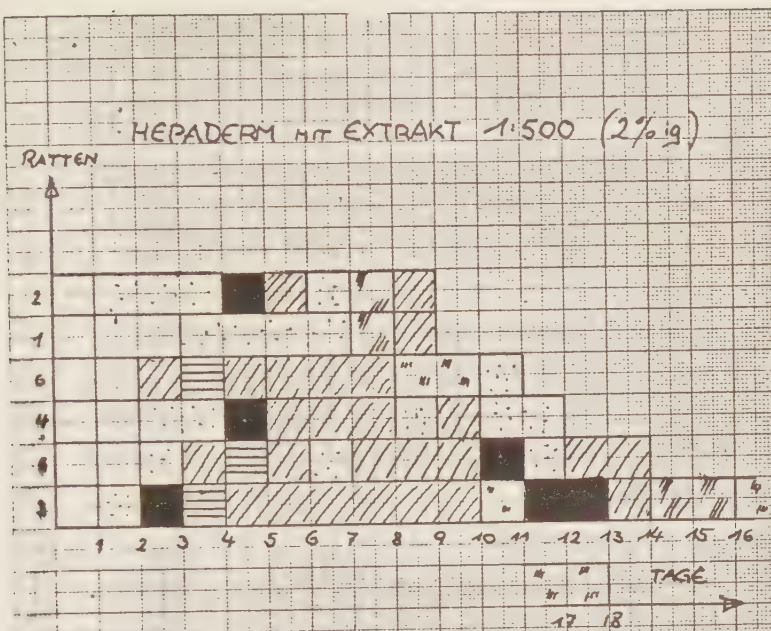


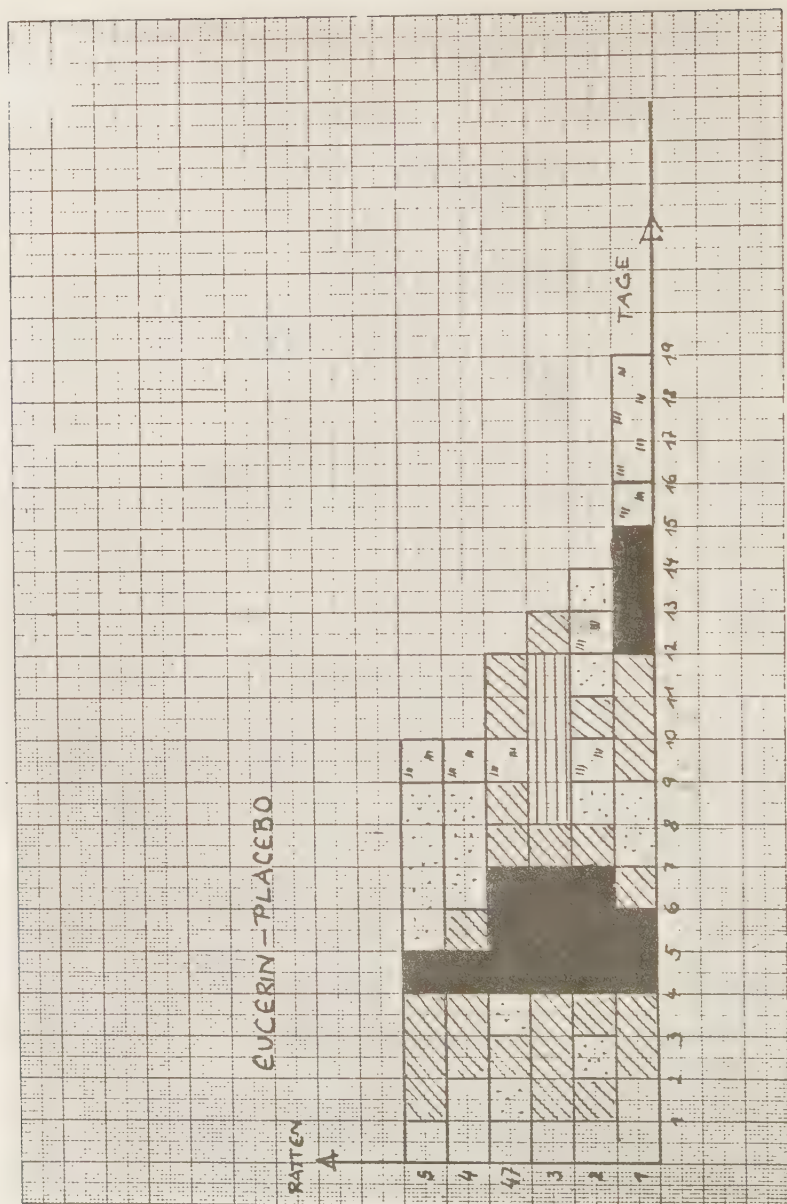
HEPADERM

MIT TOTALEXTRAKT (2%lg)



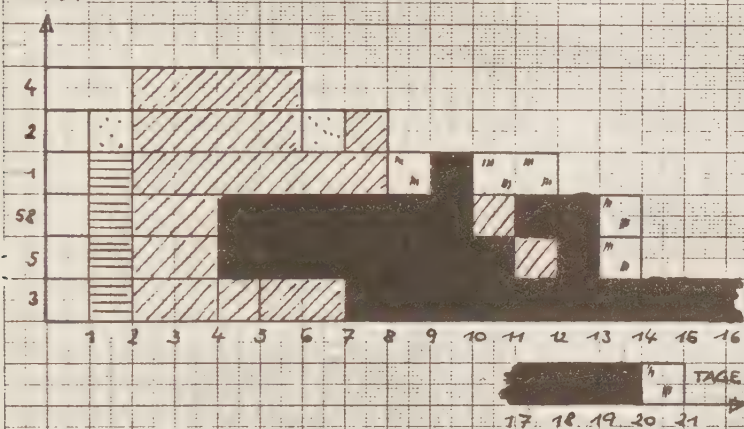






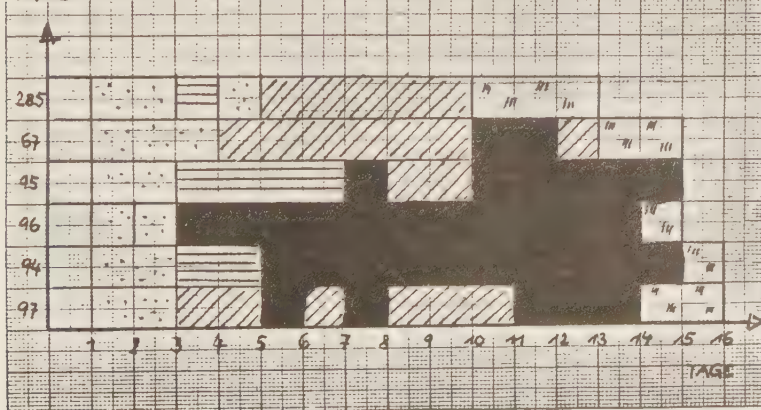
EUCERIN MIT CRUDEEXTRAKT (2% 1g)

RATTEN



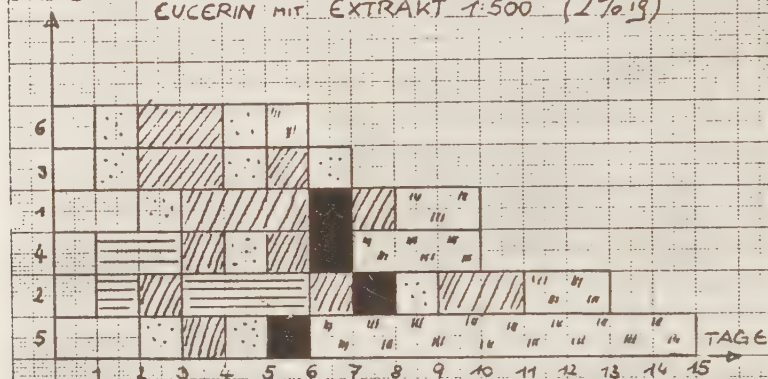
EUCERIN MIT SPEZIALEXTRAKT (2% 1g)

RATTEN



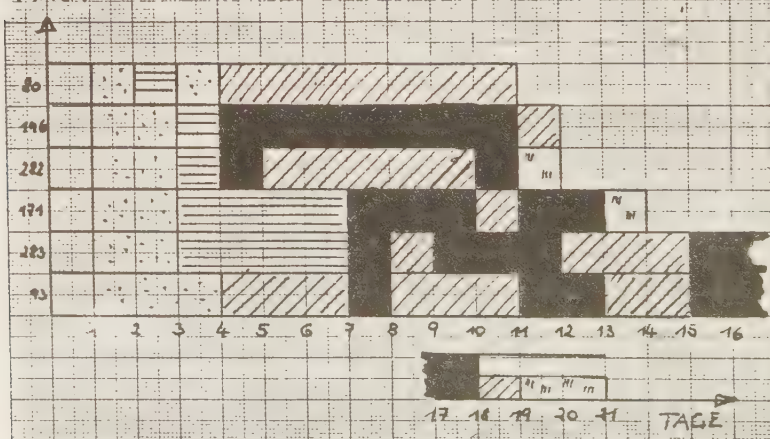
RATTEN

EUCERIN MIT EXTRAKT 1:500 (2% i.g.)



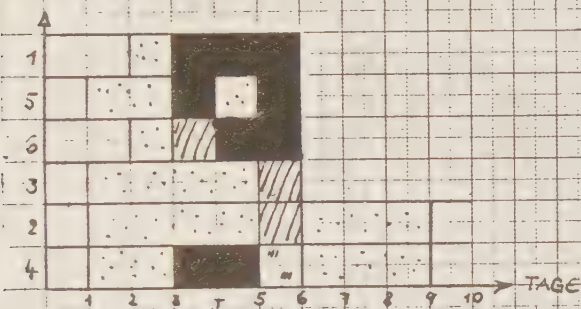
RATTEN

EUCERIN MIT TOTALEXTRAKT (2% i.g.)



EUCERIN MIT EXTRAKT ANTITOXIKUM (2%ig)

RATTEN



EUCERIN MIT EXTRAKT 1:125 (2%ig)

RATTEN



SALBENGGRUNDLAGE NACH V. OBERNBERG - PLACEDO

RATTEN

A

2

5

6

4

4

3

TAGE

13

12

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

-1

-2

-3

-4

-5

-6

-7

-8

-9

-10

-11

-12

-13

-14

-15

-16

-17

-18

-19

-20

-21

-22

-23

-24

-25

-26

-27

-28

-29

-30

-31

-32

-33

-34

-35

-36

-37

-38

-39

-40

-41

-42

-43

-44

-45

-46

-47

-48

-49

-50

-51

-52

-53

-54

-55

-56

-57

-58

-59

-60

-61

-62

-63

-64

-65

-66

-67

-68

-69

-70

-71

-72

-73

-74

-75

-76

-77

-78

-79

-80

-81

-82

-83

-84

-85

-86

-87

-88

-89

-90

-91

-92

-93

-94

-95

-96

-97

-98

-99

-100

-101

-102

-103

-104

-105

-106

-107

-108

-109

-110

-111

-112

-113

-114

-115

-116

-117

-118

-119

-120

-121

-122

-123

-124

-125

-126

-127

-128

-129

-130

-131

-132

-133

-134

-135

-136

-137

-138

-139

-140

-141

-142

-143

-144

-145

-146

-147

-148

-149

-150

-151

-152

-153

-154

-155

-156

-157

-158

-159

-160

-161

-162

-163

-164

-165

-166

-167

-168

-169

-170

-171

-172

-173

-174

-175

-176

-177

-178

-179

-180

-181

-182

-183

-184

-185

-186

-187

-188

-189

-190

-191

-192

-193

-194

-195

-196

-197

-198

-199

-200

-201

-202

-203

-204

-205

-206

-207

-208

-209

-210

-211

-212

-213

-214

-215

-216

-217

-218

-219

-220

-221

-222

-223

-224

-225

-226

-227

-228

-229

-230

-231

-232

-233

-234

-235

-236

-237

-238

-239

-240

-241

-242

-243

-244

-245

-246

-247

-248

-249

-250

-251

-252

-253

-254

-255

-256

-257

-258

-259

-260

-261

-262

-263

-264

-265

-266

-267

-268

-269

-270

-271

-272

-273

-274

-275

-276

-277

-278

-279

-280

-281

-282

-283

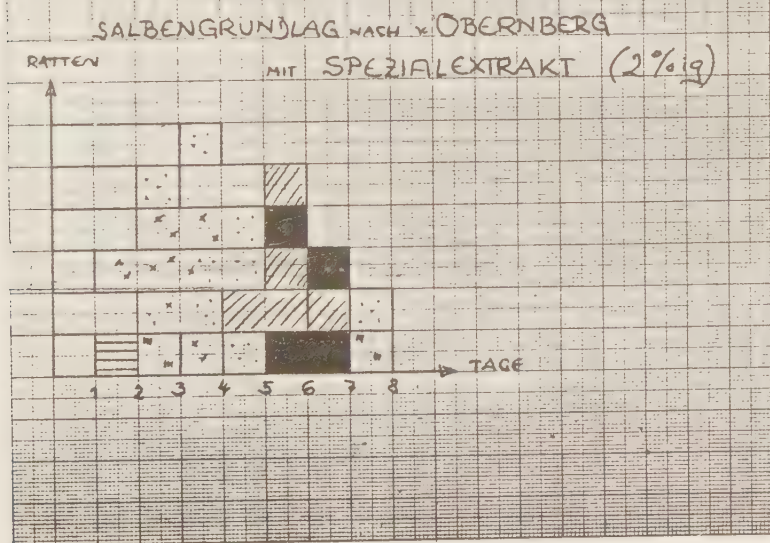
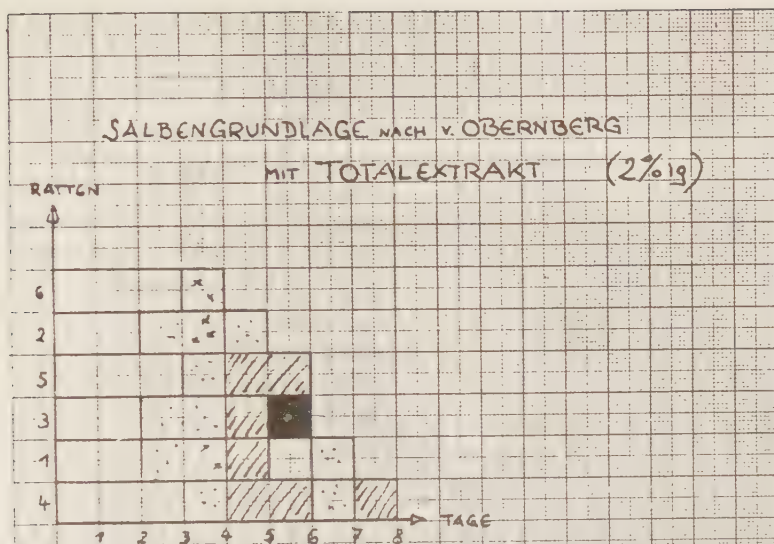
-284

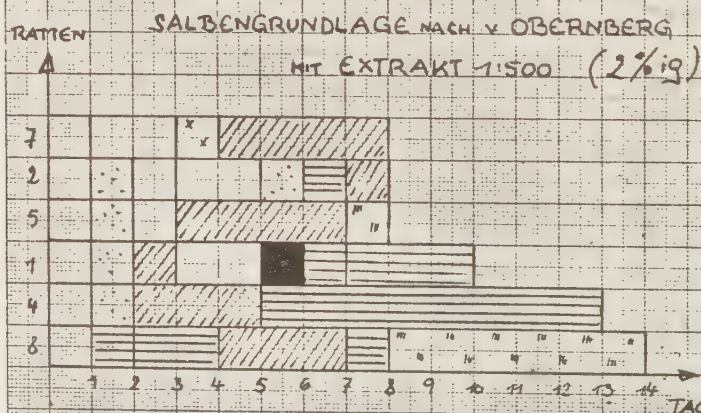
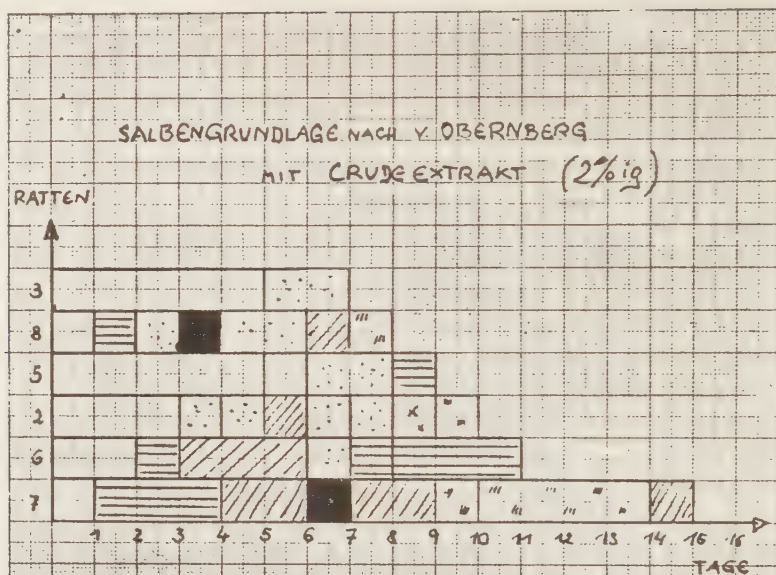
-285

-286

-287

-288



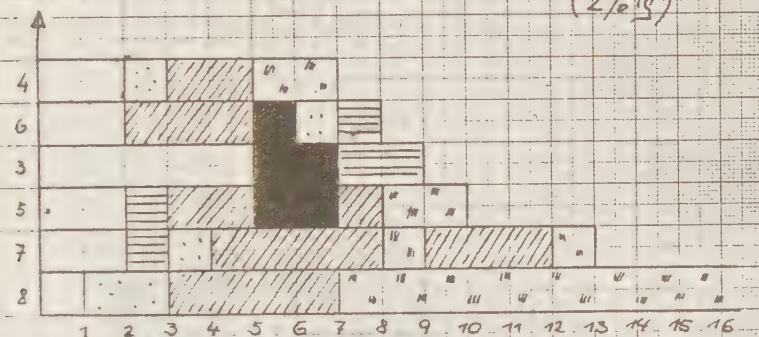


SALBENGRUNDLAGE NACH V. OBERNBERG

MIT EXTRAKT ANTITOXICUM

(2%ig)

RATTEN

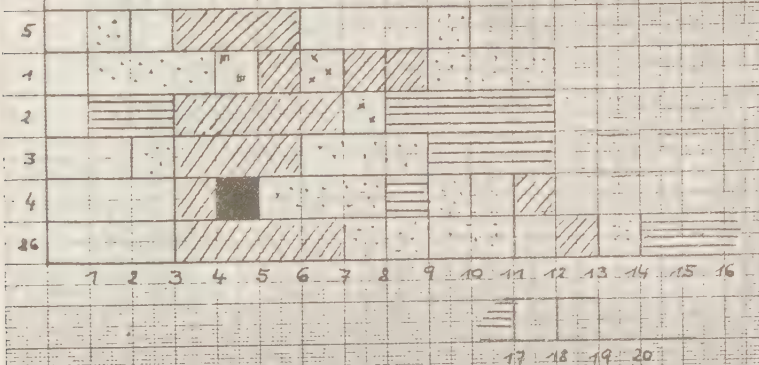


TAGE

17 18 19

SALBENGRUNDLAGE NACH V. OBERNBERG

MIT EXTRAKT 1:125 (2%ig)

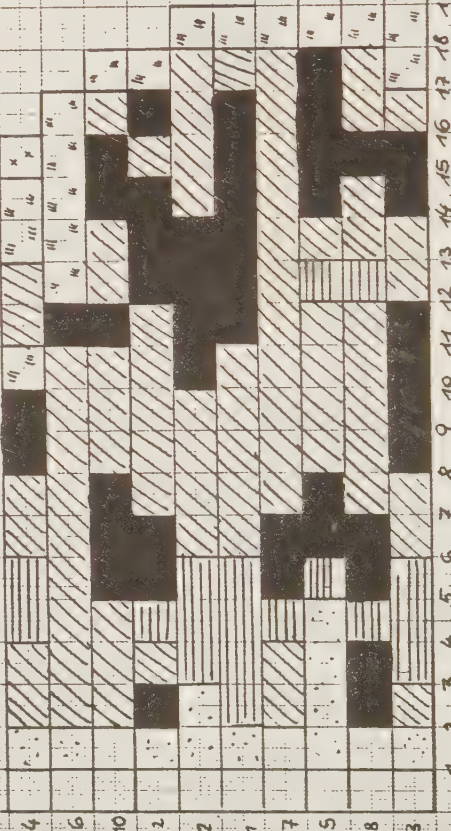


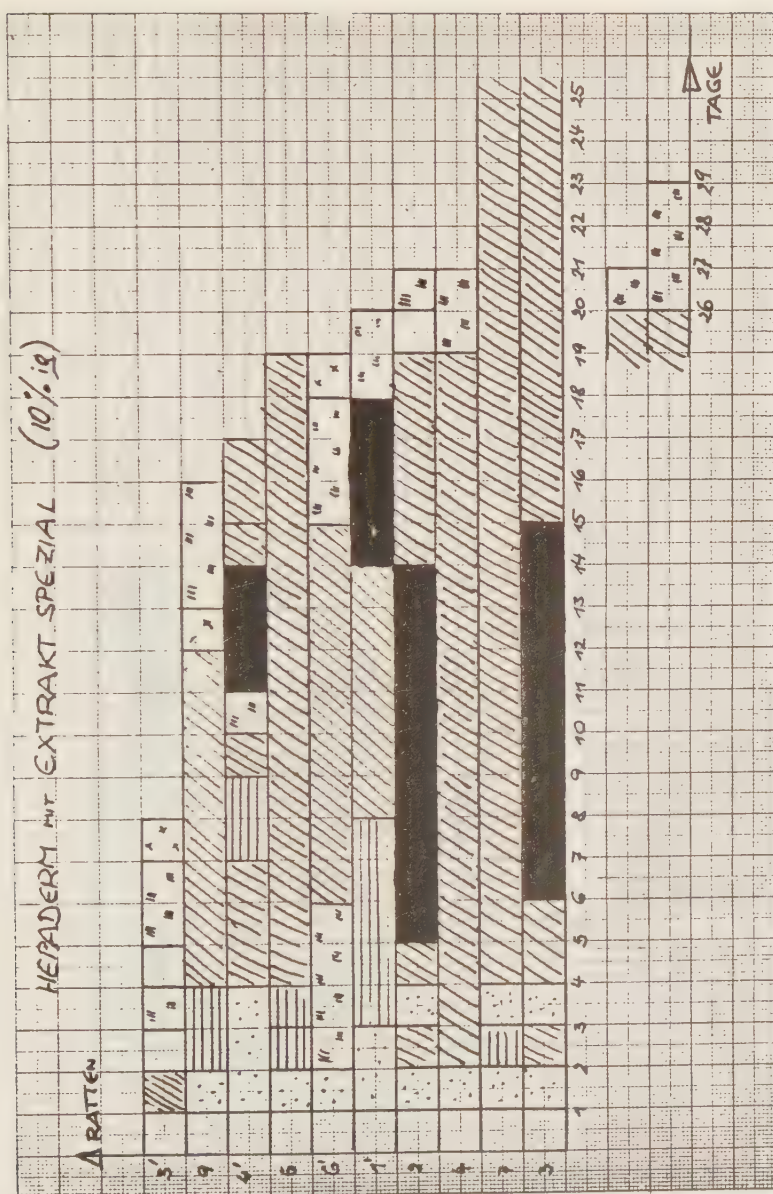
17 18 19 20

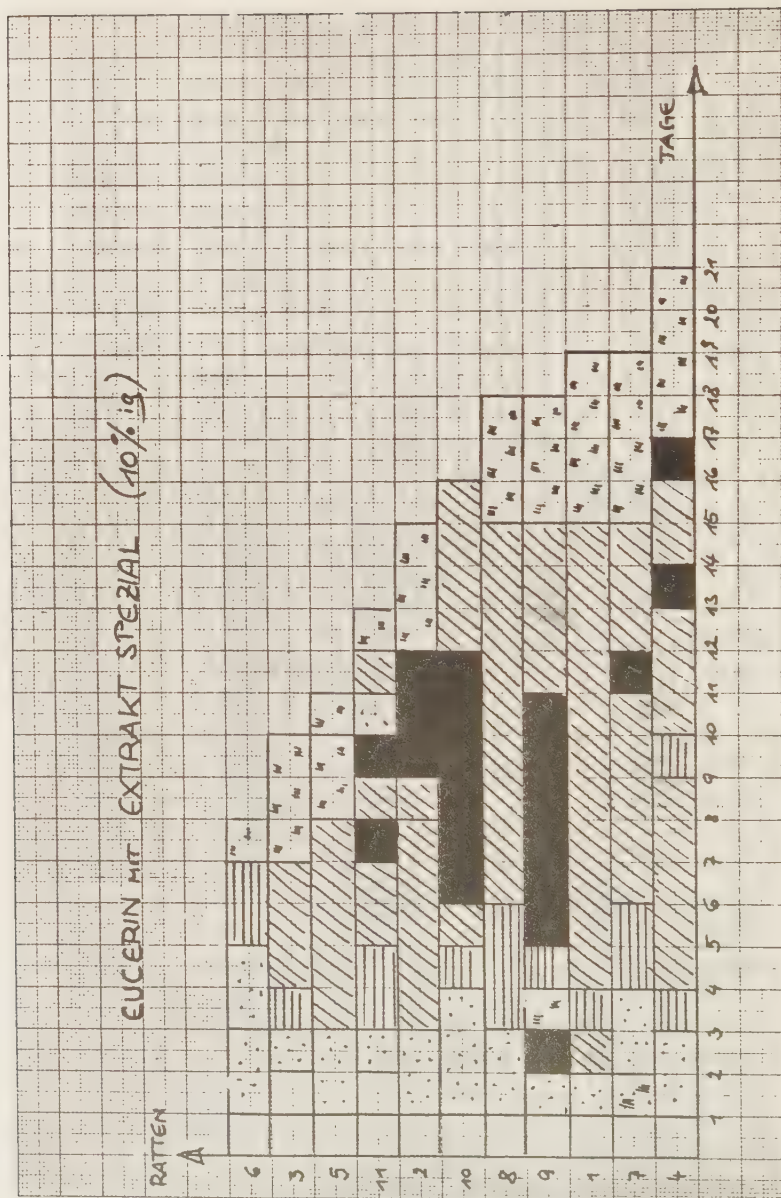
HEPADERM MIT EXTRAKT ANTI TOXICUM (10%ig)

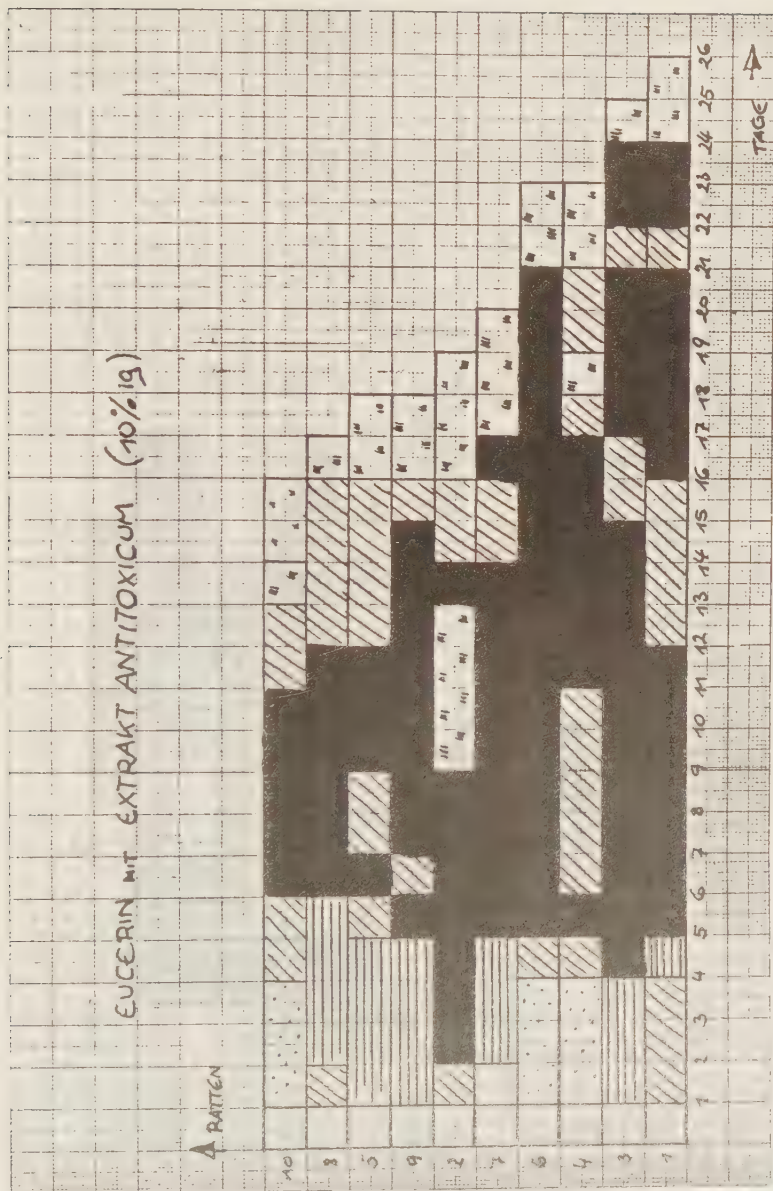
▲ RATTEN

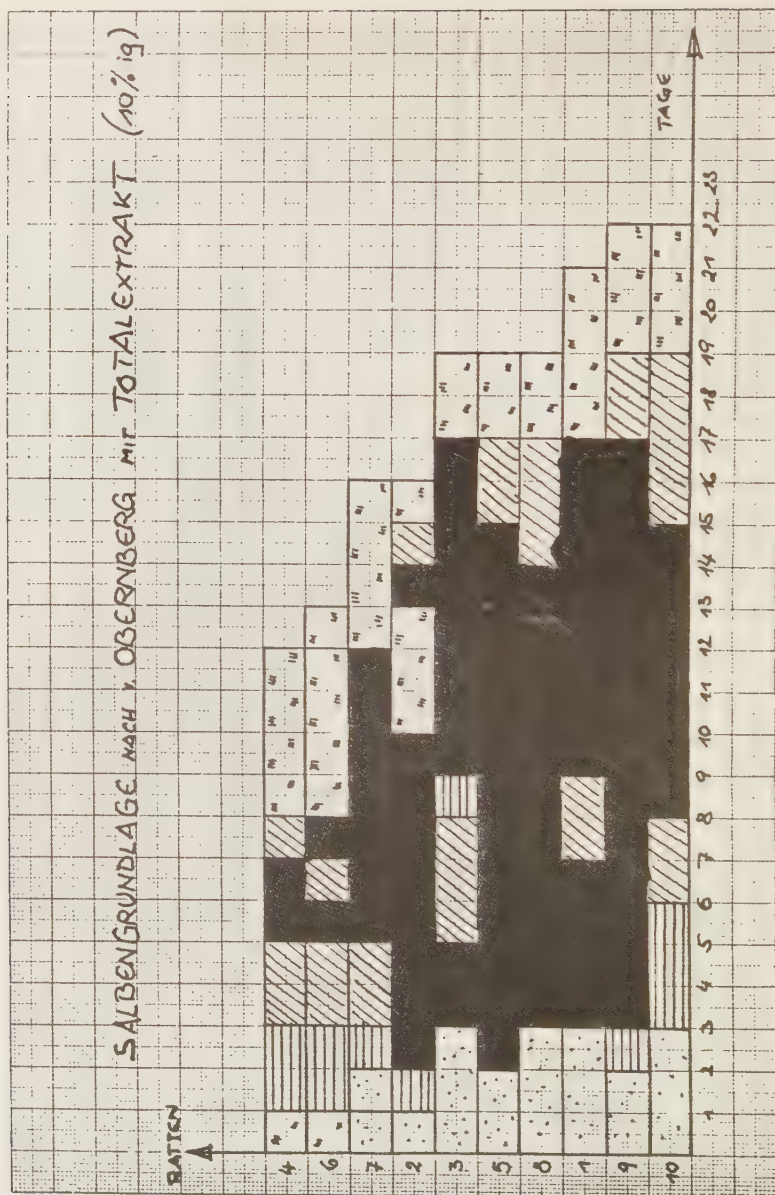
▲ TAGE





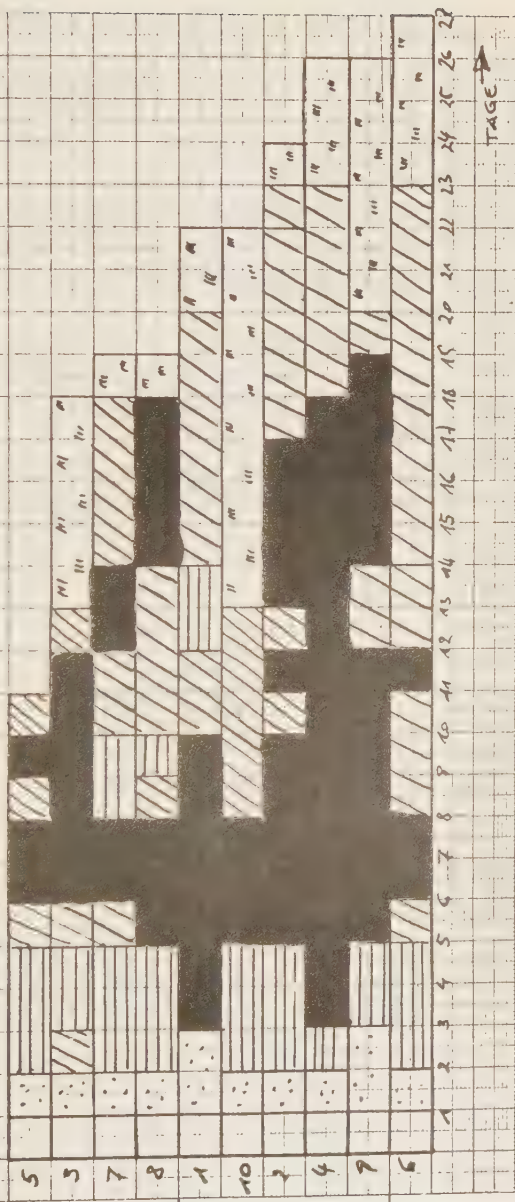






SALBENGUNDLAGE NACH OBERBERG MIT 1.125 (10% ig)

RATTEN



TAGE

L E B E N S L A U F

Am 11. September 1937 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Erich Pick und seiner Ehefrau Irmentraud Pick, geborene Dittrich in Lobositz, Kreis Leitmeritz, geboren.

Im Jahre 1939 übersiedelten meine Eltern nach Prag.

Dort besuchte ich bis zu unserer Aussiedlung 1946 die Volksschule.

1946 trat ich in die Volksschule in Puchheim bei München ein.

1948 bestand ich die Aufnahmeprüfung für das humanistische Gymnasium in Fürstenfeldbruck.

Von der 2. Klasse an besuchte ich das Maximiliansgymnasium in München.

Nach dem Abitur 1957 studierte ich 4 Semester Geologie, entschloß mich jedoch im Herbst 1959 zum Studium der Tiermedizin, welches ich 1964 mit dem Staatsexamen abschloß.

Nach meiner Praktikantenzeit wurde ich an der Medizinischen Tierklinik mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

THE HISTORY OF THE

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..



